

- [52] Palikara O, Ashworth M, Van Herwegen J. Addressing the educational needs of children with Williams syndrome: a rather neglected area of research?[J]. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2018, 48(9): 3256—3259.
- [53] D'Souza H, Karmiloff-Smith A. Neurodevelopmental disorders [J]. Wiley Interdisciplinary Reviews, 2017, 8(1—2): e1398.
- [54] Procyshyn TL, Spence J, Read S, et al. The Williams syndrome prosociality gene GTF2I mediates oxytocin reactivity and social anxiety in a healthy population[J]. Biology Letters, 2017, 13(4): 20170051.
- [55] de Magalhães CG, O'Brien LM, Mervis CB. Sleep characteristics and problems of 2-year-olds with Williams syndrome: relations with language and behavior[J]. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 2020, 12(1): 1—16.
- [56] Ashworth A, Hill CM, Karmiloff-Smith A, et al. A cross-syndrome study of the differential effects of sleep on declarative memory consolidation in children with neurodevelopmental disorders[J]. Developmental Science, 2017, 20(2): 12383.
- [57] Foti F, Menghini D, Alfieri P, et al. Learning by observation and learning by doing in down and Williams syndromes[J]. Developmental Science, 2018, 21(5): e12642.
- [58] Diez-Itza E, Martínez V, Pérez V, et al. Explicit oral narrative intervention for students with Williams syndrome[J]. Frontiers in Psychology, 2018, 8: 2337.
- [59] Fisher MH, Lense MD, Dykens EM. Longitudinal trajectories of intellectual and adaptive functioning in adolescents and adults with Williams syndrome[J]. Journal of Intellectual Disability Research, 2016, 60(10): 920—932.
- [60] Sampaio A, Belsky J, Soares I, et al. Insights on social behavior from studying Williams syndrome[J]. Child Development Perspectives, 2018, 12(2): 98—103.
- [61] Royston R, Waite J, Howlin P. Williams syndrome: recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning[J]. Current Opinion in Psychiatry, 2019, 32(2): 60—66.

## ·综述·

# 痉挛型脑性瘫痪儿童骨骼肌结构和功能改变的研究进展\*

张建奎<sup>1,2</sup> 马丙祥<sup>2,3</sup> 都修波<sup>2</sup> 李华伟<sup>2</sup> 孔亚敏<sup>2</sup>

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是儿童时期最常见的引起运动功能障碍的疾病<sup>[1]</sup>。我国于2013年完成的12省市自治区32万余名1—6岁儿童脑瘫流行病学调查结果显示,我国脑瘫患病率为2.46%<sup>[2]</sup>。在全球范围内,估计有1700万人患有脑瘫<sup>[3]</sup>。虽然导致脑瘫的神经损伤是非进行性的,但是脑瘫儿童肌肉继发的病理变化会随着年龄的增长而进展<sup>[4]</sup>。传统观点认为脑瘫儿童的骨骼肌只是脑损伤的终末器官,脑损伤引起的肌张力增高及长时间的姿势固定导致挛缩发生,但最新研究挑战了这一观点。脑瘫儿童肌肉病理形态的变化如结缔组织和脂肪增多、肌节形成异常、卫星细胞数量的减少和功能的下降等都与挛缩的发生有关<sup>[5]</sup>。恢复肌肉力量和功能,同时控制痉挛肌肉的挛缩和进展,是脑瘫儿童康复和手术的基本目标<sup>[6]</sup>。本文就痉挛型脑瘫儿童骨骼肌结构和功能的变化进行综述,以探索与脑瘫相关的肌肉病理机制和相互作用,为改善脑瘫的预后及开发全新的治疗策

略提供新思路。

## 1 肌肉大小和结构的改变

### 1.1 肌肉大小

肌肉大小和结构是宏观和微观尺度上可测量的特征,它们影响着肌肉的功能<sup>[7]</sup>。肌肉大小和结构的缺陷表明功能的丧失。Herskind等<sup>[8]</sup>研究了26例8—65个月痉挛型脑瘫儿童,发现从15个月大开始,他们的肌肉体积就开始明显小于年龄匹配的正常发育儿童。由于这个年龄是婴幼儿站立和行走的重要时期,可能会导致脑瘫儿童随后一生的运动受损。Barber等<sup>[9]</sup>的一项为期12个月的研究也发现,2—5岁痉挛型脑瘫儿童的肌肉生长速度明显低于年龄匹配的正常发育儿童。他们的另外一项研究发现与痉挛型双瘫儿童的下肢相比,痉挛型偏瘫儿童的患侧下肢也存在肌肉体积变小的问题<sup>[10]</sup>。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.04.025

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973904);河南省中医药科学研究专项课题(2019JDZX2006);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020023)

1 河南中医药大学儿科医学院,河南省郑州市,450046; 2 河南中医药大学第一附属医院; 3 通讯作者

第一作者简介:张建奎,男,博士研究生; 收稿日期:2022-08-22

脑瘫儿童肌肉体积的减少具有明显的异质性<sup>[11]</sup>。Handsfield等<sup>[12]</sup>对18例青少年脑瘫儿童的35块下肢肌肉进行了研究,发现脑瘫儿童的肌肉体积并未均匀减少,这意味着并非所有肌肉都受到神经损伤的同等影响。脑瘫儿童肌肉体积的减少程度与脑瘫儿童的运动功能有关<sup>[13]</sup>。Johnson等<sup>[14]</sup>发现不能独立行走脑瘫儿童的大腿肌肉体积比正常发育儿童大约低了50%。而Noble等<sup>[15]</sup>的研究表明,19例能独立行走的痉挛型脑瘫儿童的9例下肢肌肉的平均肌肉体积较正常儿童下降了27.9%。另外,脑瘫儿童肌肉体积的减少程度与受影响的部位有关,Lampe<sup>[16]</sup>和Riad<sup>[17]</sup>的研究表明,痉挛型偏瘫的青少年和成人的大腿和小腿部的肌肉体积均低于健侧肢体,但小腿体积的减少更加明显。

## 1.2 肌肉生理横截面积

肌肉生理横截面积(physiological cross-sectional area, PCSA)是肌肉处于最佳肌节长度时垂直于肌纤维方向的横截面积。肌肉产生力的能力与肌肉的PCSA直接相关,可以估计为肌腹体积与肌束长度的比值<sup>[18]</sup>,代表并行工作肌束的数量,也是了解脑瘫儿童力量的重要衡量标准。一致的研究表明,脑瘫儿童肌肉PCSA减少,如Sahrmann<sup>[19]</sup>和D'Souza<sup>[20]</sup>使用磁共振弥散张量成像的研究方法显示,与正常发育儿童相比,脑瘫儿童比目鱼肌和腓肠肌的PCSA减少了约40%。Handsfield<sup>[21]</sup>认为PCSA减少的部分原因可能是脑瘫儿童肌肉的肌节过长。然而,肌节长度的增加并不能完全解释观察到的肌肉横截面的减少,这表明结构性肌肉无力是脑瘫的一个特征。

## 1.3 肌腹/肌腱长度

与正常发育儿童相比,脑瘫儿童受影响的肌肉肌腹通常更短,厚度和横截面更小,并且肌腱更长<sup>[12,19]</sup>。Kruse等<sup>[22]</sup>的研究发现,痉挛型双瘫脑瘫儿童的腓肠肌内侧肌腹长度比腓骨长度的正常值下降了12%—19%。相对于肌腹的缩短,脑瘫儿童下肢的肌腱长度比正常儿童对照组长10%<sup>[23]</sup>,这可能是对缩短的肌腹的补偿。然而,增加的肌腱长度似乎不足以完全补偿较短的肌腹长度,从而使肌节变得更长,肌肉更加紧张且更不易伸展<sup>[24]</sup>。

## 1.4 肌束长度

肌束由多条肌肉纤维组成,它们包含在称为肌束膜的结缔组织层内。关于痉挛型脑瘫是否影响肌束长度的研究存在分歧。如Sahrmann等<sup>[19]</sup>使用磁共振弥散张量成像的方法比较一组脑瘫青少年和一组正常青少年的比目鱼肌束长度,发现两者没有显著差异;而Matthiasdottir等<sup>[25]</sup>用超声成像方式测量肌束长度,发现与14例正常发育的儿童相比,11例脑瘫儿童(能行走和不能行走)的肌束长度平均减少了43%。Moreau等<sup>[26]</sup>通过超声成像对18例痉挛型脑瘫儿童下肢肌肉进行研究,发现股直肌肌束长度减少,但股外侧肌没有。

D'Souza等<sup>[20]</sup>通过磁共振弥散张量成像和mDixon扫描测量的方法研究20例患有踝关节挛缩的痉挛型偏瘫儿童,发现与20例正常发育的儿童相比,脑瘫儿童的腓肠肌内侧肌束明显更短。对于以上研究结果的差异性,有学者认为可能是研究方法学的差异所致<sup>[27]</sup>。

## 1.5 肌节长度

在微观尺度上,肌肉的基本单位是肌节。人体肌肉纤维由数以万计的肌节串联组成<sup>[28]</sup>。体内肌肉力量的产生取决于肌肉神经信号的强度和肌节的初始静止长度。人类肌球蛋白的肌丝长度为1.65 $\mu\text{m}$ ,肌动蛋白的肌丝长度为1.27 $\mu\text{m}$ <sup>[29]</sup>,因此最大力能的最佳肌节长度在2.64—2.81 $\mu\text{m}$ 之间<sup>[30]</sup>。当肌肉中的肌节长度短于2.64 $\mu\text{m}$ 或长于2.81 $\mu\text{m}$ 时,力量会迅速降低。Howard等<sup>[29]</sup>发现痉挛型脑瘫儿童的内收肌长肌的平均肌节长度为3.6 $\mu\text{m}$ ,而正常发育儿童的平均肌节长度为2.6 $\mu\text{m}$ <sup>[31]</sup>,肌节长度的增加导致了内收肌长肌的肌力下降了约55%。其他一些研究也一致认为痉挛型脑瘫儿童肌肉肌节长度大于正常发育儿童肌肉的肌节长度<sup>[31]</sup>。对于肌节长度的增加,Handsfield<sup>[21]</sup>认为与脑瘫儿童无法连续添加肌节有关,正常儿童的肌肉通过增加连续肌节的数量来应对慢性拉伸,但是痉挛肌肉中缺乏连续肌节添加<sup>[32]</sup>,那么肌肉会通过过度拉伸的肌节和肌腱来适应不断增长的骨骼。

## 2 肌肉脂肪及结缔组织

### 2.1 结缔组织含量

多项研究表明,痉挛肌肉中的肌肉结缔组织可能会增加。如Booth等<sup>[33]</sup>报道与正常发育儿童相比,痉挛型脑瘫儿童股外侧肌的羟脯氨酸含量(胶原含量的替代指标)显著增加。他们用免疫组织学方法表明,痉挛型脑瘫儿童肌肉中纤维状I型胶原蛋白沉积物增加。Lieber<sup>[34]</sup>也报道了脑瘫肌肉中结缔组织的增加,但增加的比例在所有的肌肉群中并不一致。de Bruin等<sup>[35]</sup>的研究发现,在痉挛型脑瘫肌肉中,上肢尺侧腕屈肌内膜内的胶原蛋白含量没有增加,相反,下肢股外侧肌和半腱肌的三级肌膜却出现增厚,表明痉挛对上肢和下肢的影响可能不同。

### 2.2 脂肪组织含量

无论是在运动功能好和运动功能差的脑瘫儿童中,他们肌肉间的收缩组织被脂肪替代已被证明是普遍存在的,而他们肌肉皮下脂肪与正常儿童相比没有区别<sup>[36]</sup>。Johnson等<sup>[14]</sup>研究发现痉挛型四肢瘫脑瘫儿童大腿的肌间脂肪比正常发育的儿童高2—3倍,并且肌间脂肪所占的比例与体力活动成反比。Whitney等<sup>[36]</sup>的研究也发现,能行走的痉挛型脑瘫儿童与性别、年龄和种族相匹配的正常发育儿童相比,下肢肌肉中的肌内和肌间脂肪含量更高。Noble等<sup>[37]</sup>研究了10例GMFCS分级水平为I—III级的脑瘫青年,并将他们肌肉内和

肌肉间脂肪含量与正常发育的青年对照组进行了比较。他们发现,与对照组相比,脑瘫青年肌肉中的肌内和肌间脂肪含量显著增加,此外,需要帮助才能行走的脑瘫成年人比独立行走的脑瘫成年人的肌内脂肪含量更高。

### 3 肌肉的机械性能改变

脑瘫挛缩通常被认为是与组织的内在被动僵硬增加有关。痉挛型脑瘫儿童肌肉结构适应性改变导致他们的肌肉被动机械特性发生变化。被动肌肉僵硬是指机械性未激活的肌肉内结缔组织和细胞内结构的特性<sup>[38]</sup>。有两种技术可以研究被动肌肉僵硬:非侵入性(即体内研究)和侵入性(即体外研究)。体内研究测量了整个肌肉的刚度,而体外研究测量了整个肌肉、肌束或单个纤维的刚度。

#### 3.1 被动肌肉僵硬的体内研究

van der Krogt等<sup>[39]</sup>采用膝关节以慢速和快速的被动拉伸的方法研究体内被动肌肉僵硬,相对于正常发育儿童的肌肉,脑瘫儿童肌肉的被动僵硬有所增加。但是在这种情况下,被动膝关节伸展可能会激活牵张反射,从而使刚度测量值产生偏差。相比之下,Lee等<sup>[40]</sup>使用剪切波超声弹性成像来评估内侧腓肠肌和胫骨前肌的被动刚度。剪切波超声弹性成像技术可以进行被动刚度测量,而不会影响可能激活牵张反射的肌肉长度。结果表明与肌肉僵硬相关的剪切波速度在痉挛型偏瘫脑瘫儿童患侧肢体和健侧肢体之间存在显著差异。同样,使用剪切波超声弹性成像,Brandenburg等<sup>[41]</sup>发现脑瘫儿童外侧腓肠肌被动肌肉僵硬增加,而von Walden等<sup>[42]</sup>发现痉挛型脑瘫儿童前臂的被动刚度较正常儿童增加了2倍。因此,体内研究一致认为,痉挛型脑瘫儿童肌肉的被动肌肉僵硬程度增高。

#### 3.2 被动肌肉僵硬的体外研究

脑瘫儿童的肌肉相对于正常发育儿童肌肉的体外被动僵硬的变化取决于是否研究了肌束或单个肌肉纤维。Smith等<sup>[43]</sup>的一项测试将刚度报告为切线模量,结果证明对于痉挛的腓绳肌,脑瘫儿童肌束的刚度较正常儿童肌束刚度增加,而单个肌纤维的刚度没有变化。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞微环境中的一种结缔组织,由三层组成:肌外膜、肌束膜和肌内膜(基底层)<sup>[44]</sup>。由于束包括单个纤维和ECM,Smith等的结果表明肌肉ECM在被动力学中起着重要作用。因此,他们认为束被动刚度的增加可能是由于ECM刚度的增加,这可能是由胶原蛋白积累引起的,而不是纤维内的变化。与上述研究相矛盾,Mathewson等<sup>[31]</sup>以与Smith等相同的方式研究发现,脑瘫儿童腓肠肌和比目鱼肌的单个肌纤维进行被动机械测试显示纤维硬度显著增加,而包括其周围结缔组织的纤维束没有显示出硬度差异。两个不同的研究结果可能与许多因素有关,包括所研究的特定肌

肉、神经损伤的严重程度以及肌内膜内胶原蛋白的紊乱程度。也说明了对脑瘫单个肌肉纤维被动刚度的影响的理解决存在差距<sup>[32]</sup>。

### 4 肌肉力量的改变

骨骼肌的主要功能是产生力量和运动,有充分的证据表明,与正常发育的儿童相比,痉挛型脑瘫儿童的肌肉力量下降。Stackhouse等<sup>[45]</sup>研究发现,与正常发育儿童相比,痉挛型双瘫儿童的伸膝肌力和最大跖屈肌力分别降低了56%和73%。此外,脑瘫儿童肌肉远端力量的下降大于近端,并且在儿童期和青春期随着年龄的增长而逐渐变得更加明显<sup>[46]</sup>。导致脑瘫儿童肌肉力量下降的一个主要因素是他们的肌肉体积变小,以及肌肉的脂肪和胶原蛋白含量增多<sup>[36]</sup>;另外他们无法最大程度地激活他们的主动肌肉,相应地也无法更大程度地激活拮抗肌(共同收缩)<sup>[18]</sup>。这种肌肉激活不良的原因可能与运动单位募集和/或放电率调节受损有关<sup>[47]</sup>。神经肌肉接头传递障碍也限制了肌肉收缩所需动作电位的传递<sup>[48]</sup>。

### 5 生肌潜能的变化

与正常发育肌肉相比,脑瘫中骨骼肌的细胞环境和形态发生了改变。这些变化对于肌肉受到机械损伤后实现肌肉稳态很重要<sup>[49-50]</sup>。由于再生的改变,细胞因子水平的异常变化对整个肌肉产生了深远的影响。已在脑瘫儿童的肌肉中发现促炎细胞因子白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平升高,这些促炎细胞因子与蛋白质合成减少、生长迟缓和肌肉萎缩有关<sup>[49]</sup>。与正常发育肌肉相比,脑瘫肌肉中的转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )和肌肉生长抑制素升高,TGF- $\beta$ 是骨骼肌质量的负调节剂和蛋白质降解的促进剂<sup>[51]</sup>。肌肉生长抑制素通过增加TGF- $\beta$ 的表达而上调<sup>[21]</sup>,并通过下调MyoD来阻断成肌细胞增殖和卫星细胞自我更新,从而抑制肌肉的生成<sup>[52]</sup>。同时增强成纤维细胞和ECM蛋白增殖<sup>[53]</sup>。卫星细胞(satellite cells, SC)是位于肌纤维肌膜和周围基底层之间的干细胞,是肌肉生长和修复的主要物质<sup>[50]</sup>。当被激活时,它们会增殖并自我更新以维持卫星细胞库,或者向成肌细胞分化并与现有的肌纤维或其他卫星细胞融合以形成多核肌管<sup>[54]</sup>。在生理条件下,骨骼肌长度的增加是由于肌肉纤维的纵向生长<sup>[9]</sup>,通过卫星细胞融合和肌纤维肥大的机制,肌节在肌原纤维的末端和侧面连续增加<sup>[54]</sup>。据报道,脑瘫儿童肌肉SC数量降低了40%—70%<sup>[49]</sup>。除了脑瘫儿童肌肉中SC的损失外,剩余SC的再生能力也受到损害。Domenighetti等<sup>[6]</sup>的研究表明,与来自正常发育的卫星细胞来源的成肌细胞相比,脑瘫儿童肌肉的成肌细胞在分化时,肌管形成减少85%,融合指数减少74%。由于卫星细胞是与

肌肉生长和肌节生成相关的肌核增加的来源<sup>[55]</sup>,因此SC数量的减少和功效的降低被认为是脑瘫肌肉无法连续添加肌节的原因,导致肌节纵向生长减少<sup>[56]</sup>,从而使肌肉生长与骨骼长度的正常的增加不匹配,从而导致脑瘫儿童肌肉挛缩的发生。

SC和成纤维细胞之间的相互作用及其相关的增殖率使健康的肌肉再生和ECM重塑成为可能<sup>[57]</sup>。ECM由分泌ECM成分(包括胶原蛋白)的成纤维细胞产生和修复<sup>[58]</sup>。脑瘫儿童肌肉间结缔组织增多,表明过多的结缔组织与脑瘫挛缩之间存在联系<sup>[31]</sup>。肌肉的最佳修复与ECM支架的初始构建有关,然后是反馈机制以确保纤维化的消退<sup>[59]</sup>。当反馈机制受损或重复性损伤时,成纤维细胞过度沉积胶原蛋白使该区域形成瘢痕组织并导致收缩功能丧失<sup>[60]</sup>。在痉挛和挛缩的情况下,脑瘫儿童增加的ECM和脂肪含量可能成为脑瘫儿童肌肉生长的结构性障碍。

## 6 小结

尽管脑瘫是由脑损伤引起的,但严重的症状会出现在肌肉上。通常表现为骨骼肌损伤和运动障碍,包括痉挛和挛缩。以上研究可以发现,脑瘫儿童肌肉的生长早在15个月大时偏离了正常的发育,导致他们的肌肉体积减少,肌腹长度变短,肌腱变长,连续肌节变少并被过度拉伸。细胞水平的功能障碍包括卫星细胞减少,剩余卫星细胞的再生能力下降,以及细胞外基质扩张和促炎基因表达增加,使脑瘫儿童的肌肉比正常发育儿童的肌肉更小、更硬、更弱,进而导致挛缩的发生。进一步导致脑瘫儿童参与体力活动减少,从而减少机械负荷的机会,造成肌肉废用和继发性少肌症的恶性循环。因此,更好地了解肌肉变化,探索与脑瘫相关肌肉病理的机制和相互作用,将使我们能够开发出基于科学并针对个体及其特定病理量身定制的新疗法。

## 参考文献

- [1] Romero B, Robinson KG, Batish M, et al. An emerging role for epigenetics in cerebral palsy[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11):1187.
- [2] 李晓捷, 邱洪斌, 姜志梅, 等. 中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(5): 378—383.
- [3] Blair E, Langdon K, McIntyre S, et al. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and national death index[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):1—11.
- [4] Corvelyn M, De Beukelaer N, Duelen R, et al. Muscle micro-biopsy to delineate stem cell involvement in young patients: a novel approach for children with cerebral palsy[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:945.
- [5] Leonard TR, Howard JJ, Larkin-Kaiser K, et al. Stiffness of hip adductor myofibrils is decreased in children with spastic cerebral palsy[J]. *J Biomech*, 2019, 87:100—106.
- [6] Domenighetti AA, Mathewson MA, Pichika R, et al. Loss of myogenic potential and fusion capacity of muscle stem cells isolated from contracted muscle in children with cerebral palsy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(2): C247—C257.
- [7] Konno RN, Nigam N, Wakeling JM, et al. The contributions of extracellular matrix and sarcomere properties to passive muscle stiffness in cerebral palsy[J]. *Front Physiol*, 2022, 12:804188.
- [8] Herskind A, Ritterband-Rosenbaum A, Willerslev-Olsen M, et al. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(5): 485—491.
- [9] Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, et al. The effects of botulinum toxin injection frequency on calf muscle growth in young children with spastic cerebral palsy: a 12-month prospective study[J]. *J Child Orthop*, 2013, 7(5):425—433.
- [10] Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, et al. Medial gastrocnemius muscle volume and fascicle length in children aged 2 to 5 years with cerebral palsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(6): 543—548.
- [11] Sartori M, Fernandez JWW, Modenese L, et al. Toward modeling locomotion using electromyography-informed 3D models: application to cerebral palsy[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2017, 9(2):1—23.
- [12] Handsfield GG, Meyer CH, Abel MF, et al. Heterogeneity of muscle sizes in the lower limbs of children with cerebral palsy[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(6):933—945.
- [13] Massaad A, Assi A, Bakouny Z, et al. Alterations of treatment-naïve pelvis and thigh muscle morphology in children with cerebral palsy[J]. *J Biomech*, 2019, 82:178—185.
- [14] Johnson DL, Miller F, Subramanian P, et al. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(5):715—720.
- [15] Noble JJ, Fry NR, Lewis AP, et al. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(4):294—300.
- [16] Lampe R, Grassl S, Mitternacht J, et al. MRT measurements of muscle volumes of the lower extremities of youths with spastic hemiplegia caused by cerebral palsy[J]. *Brain Dev*, 2006, 28(8):500—506.
- [17] Riad J, Modlesky CM, Gutierrez-Farewik EM, et al. Are muscle volume differences related to concentric muscle work during walking in spastic hemiplegic cerebral palsy? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(5):1278—1285.
- [18] Hanssen B, Peeters N, Vandekerckhove I, et al. The contribution of decreased muscle size to muscle weakness in children with spastic cerebral palsy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:692582.
- [19] Sahrman AS, Stott NS, Besier TF, et al. Soleus muscle weakness in cerebral palsy: muscle architecture revealed with diffusion tensor imaging[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0205944.
- [20] D'Souza A, Bolsterlee B, Lancaster A, et al. Muscle architecture in children with cerebral palsy and ankle contrac-

- tures: an investigation using diffusion tensor imaging[J]. Clin Biomech, 2019, 68: 205—211.
- [21] Handsfield GG, Williams S, Khuu S, et al. Muscle architecture, growth, and biological Remodelling in cerebral palsy: a narrative review[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 233.
- [22] Kruse A, Schranz C, Tilp M, et al. Muscle and tendon morphology alterations in children and adolescents with mild forms of spastic cerebral palsy[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 156.
- [23] Barber L, Barrett R, Lichtwark G. Medial gastrocnemius muscle fascicle active torque-length and Achilles tendon properties in young adults with spastic cerebral palsy[J]. J Biomech, 2012, 45(15): 2526—2530.
- [24] Kalkman BM, Bar-On L, Cenni F, et al. Muscle and tendon lengthening behaviour of the medial gastrocnemius during ankle joint rotation in children with cerebral palsy[J]. Exp Physiol, 2018, 103(10): 1367—1376.
- [25] Matthiasdottir S, Hahn M, Yaraskavitch M, et al. Muscle and fascicle excursion in children with cerebral palsy[J]. Clin Biomech, 2014, 29(4): 458—462.
- [26] Moreau NG, Teeffey SA, Damiano DL. In vivo muscle architecture and size of the rectus femoris and vastus lateralis in children and adolescents with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2009, 51(10): 800—806.
- [27] Bolsterlee B, Veeger HE, van der Helm FC, et al. Comparison of measurements of medial gastrocnemius architectural parameters from ultrasound and diffusion tensor images [J]. J Biomech Elsevier, 2015, 48(6): 1133—1140.
- [28] Lichtwark GA, Farris DJ, Chen X, et al. Microendoscopy reveals positive correlation in multiscale length changes and variable sarcomere lengths across different regions of human muscle[J]. J Appl Physiol, 2018, 125: 1812—1820.
- [29] Howard JJ, Herzog W. Skeletal muscle in cerebral palsy: from belly to myofibril[J]. Front Neurol, 2021, 12: 620852.
- [30] Adkins AN, Fong RM, Dewald JPA, et al. Variability of in vivo sarcomere length measures in the upper limb obtained with second harmonic generation microendoscopy[J]. Front Physiol, 2022, 12: 817334.
- [31] Mathewson MA, Ward SR, Chambers HG, et al. High resolution muscle measurements provide insights into equinus contractures in patients with cerebral palsy [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2015, 33(1): 33—39.
- [32] Adkins AN, Dewald JPA, Garmirian LP, et al. Serial sarcomere number is substantially decreased within the paretic biceps brachii in individuals with chronic hemiparetic stroke [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(26): e2008597118.
- [33] Booth CM, Cortina-Borja MJ, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity[J]. Dev Med Child Neurol, 2001, 43(5): 314—320.
- [34] Lieber RL, Fridén J. Muscle contracture and passive mechanics in cerebral palsy[J]. J Appl Physiol (1985), 2019, 126(5): 1492—1501.
- [35] De Bruin M, Smeulders MJ, Kreulen M, et al. Intramuscular connective tissue differences in spastic and control muscle: a mechanical and histological study[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e101038.
- [36] Whitney DG, Singh H, Miller F, et al. Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy[J]. Bone, 2017, 94: 90—97.
- [37] Noble JJ, Charles-Edwards GD, Keevil SF, et al. Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2014, 15(1): 236.
- [38] Tisha AL, Armstrong AA, Wagoner Johnson A, et al. Skeletal muscle adaptations and passive muscle stiffness in cerebral palsy: a literature review and conceptual model[J]. J Appl Biomech, 2019, 35(1): 68—79.
- [39] Van der Krogt MM, Bar-On L, Kindt T, et al. Neuro-musculoskeletal simulation of instrumented contracture and spasticity assessment in children with cerebral palsy[J]. J Neuroeng Rehabil, 2016, 13(1): 64.
- [40] Lee SS, Gaebler-Spira D, Zhang LQ, et al. Use of shear wave ultrasound elastography to quantify muscle properties in cerebral palsy[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2016, 31: 20—28.
- [41] Brandenburg JE, Eby SF, Song P, et al. Quantifying passive muscle stiffness in children with and without cerebral palsy using ultrasound shear wave elastography[J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(12): 1288—1294.
- [42] Von Walden F, Jalaaliddini K, Evertsson B, et al. Forearm flexor muscles in children with cerebral palsy are weak, thin and stiff[J]. Front Comput Neurosci, 2017, 11: 30.
- [43] Smith L, Lee K, Ward S, et al. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length [J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 10): 2625—2639.
- [44] Zhang W, Liu Y, Zhang H. Extracellular matrix: an important regulator of cell functions and skeletal muscle development[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 65.
- [45] Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Lee SC. Voluntary muscle activation, contractile properties, and fatigability in children with and without cerebral palsy[J]. Muscle Nerve, 2005, 31(5): 594—601.
- [46] Davids JR, Oeffinger DJ, Bagley AM, et al. Relationship of strength, weight, age, and function in ambulatory children with cerebral palsy[J]. J Pediatr Orthoped, 2015, 35(5): 523—529.
- [47] Marciniak C, Li X, Zhou P. An examination of motor unit number index in adults with cerebral palsy[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2015, 25(3): 444—450.
- [48] Modlesky CM, Zhang C. Complicated muscle-bone interactions in children with cerebral palsy[J]. Curr Osteoporos Rep, 2020, 18(1): 47—56.
- [49] Von Walden F, Gantelius S, Liu C, et al. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis [J]. Muscle Nerve, 2018, 58(2): 277—285.
- [50] Kinney MC, Dayanidhi S, Dykstra PB, et al. Reduced

- skeletal muscle satellite cell number alters muscle morphology after chronic stretch but allows limited serial sarcomere addition[J].Muscle Nerve, 2017,55(3):384—392.
- [51] Sheets K, Overbey J, Ksajikian A, et al.The pathophysiology and treatment of musculoskeletal fibrosis[J].J Cell Biochem,2022,123(5):843—851.
- [52] Cariati I, Scimeca M, Bonanni R, et al. Role of myostatin in muscle degeneration by random positioning machine exposure: an in vitro study for the treatment of sarcopenia[J].Front Physiol,2022,13:782000.
- [53] Rodgers BD, Ward CW. Myostatin/activin receptor ligands in muscle and the development status of attenuating drugs [J].Endocr Rev,2022,43(2):329—365.
- [54] Theret M, Rossi FMV, Contreras O. Evolving roles of muscle-resident fibro-adipogenic progenitors in health, regeneration, neuromuscular disorders, and aging[J].Front Physiol, 2021,12:673404.
- [55] Dykstra PB, Dayanidhi S, Chambers HG, et al.Stretch-induced satellite cell deformation incontractedmuscles in children with cerebral palsy[J].J Biomech, 2021, 126: 110635.
- [56] Dayanidhi S, Kinney MC, Dykstra PB, et al. Does a reduced number of muscle stem cells impair the addition of sarcomeres and recovery from a skeletal muscle contracture? a transgenic mouse model[J].Clin Orthop Relat Res, 2020,478(4):886—899.
- [57] Mackey AL, Magnan M, Chazaud B, et al. Human skeletal muscle fibroblasts stimulate in vitro myogenesis and in vivo muscle regeneration[J].J Physiol,2017,595(15):5115—5127.
- [58] Mendias CL. Fibroblasts take the centre stage in human skeletal muscle regeneration[J].J Physiol, 2017, 595(15): 5005.
- [59] Webster MT, Manor U, Lippincott-Schwartz J, et al.Intravital imaging reveals ghost fibers as architectural units guiding myogenic progenitors during regeneration[J].Cell Stem Cell, 2016,18(2):243—252.
- [60] Contreras O, Rebolledo DL, Oyarzún JE, et al.Connec-tive tissue cells expressing fibro/adipogenic progenitor markers increase under chronic damage: relevance in fibroblast-myofibroblast differentiation and skeletal muscle fibrosis[J]. Cell Tissue Res, 2016,364(3):647—660.

·综述·

## 髋关节助力外骨骼机器人研究现状

林颖<sup>1,2</sup> 何鹏<sup>1,2</sup> 叶晶<sup>2</sup> 陈功<sup>2</sup> 张明明<sup>3</sup> 郭士杰<sup>4</sup> 郭登极<sup>1,5</sup>

人口老龄化已经成为世界发展的普遍趋势。据联合国发布的2019年世界人口展望估计,65岁以上的全球人口占比将从2019年的9%增至2050年的16%<sup>[1]</sup>。自2000年我国人口老龄化的社会状况不断加剧,人口老龄化和医疗康复问题日益严峻<sup>[2-5]</sup>,如居家养老护理等生活问题,以及脑卒中等容易引起下肢运动功能障碍的相关疾病<sup>[6-7]</sup>。传统的人工护理服务容易造成老年人的依赖性,且存在人力资源不足的问题<sup>[8]</sup>;人工康复手段存在人员消耗大、可重复性差等问题。因此,传统人工手段的辅助护理和康复训练,已经满足不了老年人和患者下肢的日常护理和医疗康复日益增长的需求。

通过可穿戴外骨骼机器人辅助康复训练以弥补人工手段康复训练和辅助护理的不足成为近十几年来的研究热点<sup>[9-10]</sup>。其中,多关节下肢康复助力外骨骼机器人已有许多研究成果和市场应用<sup>[9]</sup>,如国外的ReWalk、Lokomat、Indego

等,国内的机器人如成都布法罗的AIDER,北京大艾机器人的Ailegs,上海傅利叶智能的Fourier X2和深圳迈步机器人的BEAR—H1等,都属于多关节下肢外骨骼机器人。然而,多关节外骨骼庞大沉重、操作繁琐且需要额外医护人员辅助,不能满足下肢肌力不足的老年人或者脑卒中后康复患者的日常生活和居家康复的独立使用场景。因此,单关节下肢外骨骼机器人因其轻量化、成本低、使用方便等优点,在日常生活的下肢行走辅助场景更具优势。

由于老年人行走过程中更多地使用髋屈肌来弥补踝关节跖屈(plantarflexion)力量不足<sup>[11]</sup>而导致的步幅小、步长短。同时,采用髋关节外骨骼在节省新陈代谢能量消耗方面的效率比踝关节外骨骼高<sup>[12]</sup>。而且,髋关节外骨骼相对于膝关节和踝关节的外骨骼结构增加的腿部惯性要少。因此,轻量化的髋关节外骨骼更加适合老年人等肌力不足人群和康

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.04.026

1 深圳大学机电与控制工程学院,广东省深圳市,518060; 2 深圳市迈步机器人科技有限公司; 3 南方科技大学生物医学工程系;

4 河北工业大学机械工程学院; 5 通讯作者

第一作者简介:林颖,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-11-16