电生理检查在痉挛评估中的应用

王赛华 马艳 郭铁成

肌肉痉挛 (spasticity) 是上运动神经元损伤的特征性临床表现之一,是由于牵张反射 (stretch reflex, SR) 兴奋性增高所致的以速度依赖性为主要特征的肌肉张力增高,多伴有腱反射 (tendon reflex, TR) 亢进^[1]。相关研究表明,痉挛广泛存在于各种类型累及中枢神经系统的疾病患者中。在脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 慢性期患者中,约 65%~78% 患者在伤后 1 年期间出现痉挛症状;卒中后 1 年的痉挛发生率为 20%~30%,多发性硬化患者中有 37%~78% 出现肌肉痉挛,脑瘫患儿发生痉挛的比例更是高达 90%^[2-5]。

痉挛的临床危害

痉挛一方面能妨碍患者运动功能恢复,限制日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 能力改善,诱发疼痛与疲乏,造成睡眠质量及免疫力下降;导致体位异常,使机体某些部位皮肤容易受压而产生压疮。另一方面上述伤害性感觉刺激也可诱发痉挛,痉挛形成后又不利于这些症状缓解。瑞典的一项研究显示,卒中后痉挛患者的护理费用是非痉挛患者的 4 倍,且随着痉挛程度加重,其护理费用也随之显著增加^[6]。

痉挛评估的重要性

痉挛评估是对痉挛进行有效康复干预的必要前提,具有重要临床意义。痉挛评估一方面可了解患者是否存在痉挛,同时也可明确患者痉挛严重程度及其对患者功能的影响程度等,为合理制订患者治疗目标及治疗措施提供依据;另一方面痉挛评估还可了解痉挛治疗措施的疗效,动态监测患者功能变化情况,指导康复治疗计划完善及修订。

痉挛的电生理检查方法

目前临床针对痉挛多以临床评估为主,但受检查者自我判断力和辨别力等多因素影响,难以做到客观、准确定量评定。电生理检查在痉挛评估中的应用近年来有不少报道,本研究通过查阅相关文献,拟初步探讨电生理检查方法在痉挛评估中的应用。

一、H-反射

H-反射是以低于 M 波阈值的强度刺激混合神经干,在该神经支配的肌肉上引出一个迟发性复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential, CMAP)。H 波在引出后,其振幅将随刺激强度上升而上升,当刺激强度接近 M 波阈值时,波幅达到最大水平,然后随着刺激强度和 M 波波幅的上升而下降^[7]。由此

可见,H-反射反映的是从混合神经 Ia 类传入纤维到脊髓前角 α 运动神经元及其传出纤维、包括了感觉和运动通路在内的整个单突触反射通路的兴奋性与功能状态^[8]。

H-反射潜伏时反映冲动在整个单突触反射弧上传导的时间,间接反映了神经传导兴奋速度。H-反射最大波幅和 M 波最大波幅之比 (Hmax/Mmax) 反映了单突触反射所能募集到最多数量运动神经元在整个运动神经元总量中所占比例,能体现运动神经元池中每次被激活的运动神经元情况^[9]。H-反射最大波幅和 M 波最大波幅之比 (Hmax/Mmax) 可应用于上运动神经元损伤患者瘫痪肢体痉挛的评估^[10]。H-反射募集曲线斜率 (H-reflex recruitment curve slope, Hslp) 指的是兴奋感觉神经纤维的刺激强度与募集到 α 运动神经元数量之间的关系。M 波募集曲线斜率 (M wave recruitment curve slope, Mslp) 代表的是兴奋运动神经干的刺激强度与所募集 α 运动神经元数量间的关系。Hslp/Mslp 也代表了单突触反射募集运动神经元数量在运动神经元池中所占比例;而且 Hslp/Mslp 比 Hmax/Mmax 更能反映脊髓前角运动神经元兴奋性。

目前,有许多研究探讨 H-反射与痉挛间的相关性。Phadke 等^[9]通过比较 16 例慢性卒中中期患者和 22 例正常受试者的桡侧腕屈肌 H-反射,发现卒中患者 Hmax/Mmax 及 Hslp/Mslp 均较正常受试者显著增加,指出桡侧腕屈肌 H-反射波幅及恢复斜率可用来探讨恢复期中患者的神经生理学机制。Pizzi 等^[10]通过对卒中患者上肢 H-反射进行观察,发现 Hmax/Mmax 可作为评估偏瘫患者上肢痉挛的有效指标。Milanov 等^[11]发现 H 波最大波幅 (Hmax) 与改良 Ashworth 痉挛量表 (modified Ashworth scale, MAS) 评分具有中等程度关联。Naghi 等^[12]发现卒中后痉挛患者其 H-反射的 Hslp/Mslp 与 Ashworth 评分有明显相关性,而 Hslp/Mslp 可反映脊髓前角运动神经元兴奋性。

总之,H-反射能反映机体脊髓运动神经元兴奋性,可用来评估痉挛程度。H-反射还可被用来评估脊髓抑制性中间神经环路 (如同源性突触抑制、交互性 Ia 类抑制、突触前抑制、Ib 抑制以及回返性抑制等) 的变化情况,但应注意影响 Ia 传输的一些因素;尤其当发生 SCI 时,突触前和突触后抑制可能在脑和脊髓水平的组成有差异,所以有必要在不同节段脊髓损伤水平去理解这些环路组成;而且考虑到影响脊髓反射兴奋性的因素很多,应该对这些中间神经环路做一个更加系统的描述^[8],故在利用 H-反射进行痉挛研究时,应更加严格地规避以上因素,采用标准方法进行大样本研究。

二、F 波

运动神经纤维在受到刺激产生兴奋时,其冲动会向近端、远端双向传导。当冲动沿神经顺向传导至肌肉,直接使之兴奋产生动作电位即为 M 波;冲动逆向传至脊髓前角运动神经元使之兴奋,该兴奋冲动再顺向传导至肌肉,使之再次兴奋而产生一个所谓的迟发性电位,此即 F 波^[13]。由 F 波定义不难看出,F 波是运动神经元的回返性电位,它的出现必须首先兴奋脊髓

前角细胞。F 波检查可应用于运动神经元兴奋性检查,与广泛使用的 H-反射相比有其自身优点:F 波参数只取决于运动神经元活动,而 H-反射还取决于感觉纤维被兴奋后通过单突触联结到达突触后膜的情况,即涉及到突触前抑制水平^[8]。

Eisen 等^[14] 研究显示 F 波最大振幅与 M 波最大振幅之比 (F_{max}/H_{max}) 在痉挛患者中明显增高,认为 F 波是一种潜在评估痉挛程度的方法。Bischoff 等^[15] 通过比较 22 例痉挛患者与 18 例正常受试者下肢胫神经 F 波,发现痉挛患者 F 波振幅及平均时程均较正常受试者显著增加。Milanov 等^[16] 通过对 120 例脑血管疾病患者健侧及患侧正中神经、尺神经、腓神经、胫神经行 F 波检查,发现 F 波平均振幅和最大振幅增加,时程增加,出现率恒定;受累痉挛侧肢体 F 波位相增加, F_{max}/M_{max} 、F 波平均振幅与 M 波最大振幅之比 (F_{mean}/M_{max}) 以及 F 波平均振幅与 F 波最大振幅之比 (F_{mean}/F_{max}) 均较未受累侧增加,该研究认为 F 波相关参数比 T 反射(跟腱反射)及 H-反射能更精确评估节段性运动神经元兴奋性。刘雅丽等^[17] 探讨了 F 波时间离散度 (F chronoclipersion, F-CD) 即 F 波最大潜伏期 (Flat-max) 与最小潜伏期 (Flat-min) 的差值在 SCI 研究中的价值,得出结论是 F-CD 在完全性损伤 SCI 患者中偏大,且与其他损伤程度 SCI 患者间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),故认为 F-CD 可作为 SCI 患者电生理评价的一个敏感指标,能用于评价 SCI 后痉挛病情以及为完全性损伤 SCI 患者提供客观电生理学数据。

综上所述,在上运动神经元损伤所致痉挛患者中,脊髓运动神经元池兴奋性增加,F 波出现率增加,振幅增大, F_{max}/M_{max} 增大。可能原因是上运动神经元损伤时,下行运动传导束调节 α 运动神经元和其他脊髓中间神经元活性,这种脊髓上的神经驱动可能产生脊髓节段细胞水平改变,导致脊髓前角运动细胞兴奋性增高,更易被逆向冲动电刺激激活,故 F 波出现率增加,振幅增大,F 波较易出现。

三、跟腱反射 (achilles tendon reflex)

跟腱反射的原理与 H-反射类似,是通过轻敲跟腱,刺激起源于肌梭处的 Ia 类感觉传入纤维,神经冲动通过感觉神经元传入脊髓,再通过单突触结构传入下运动神经元 (α 运动神经元) 而引发肌肉收缩^[18]。跟腱的反射弧包括来自于粗大 Ia 类快传导纤维的信号传入和肌梭激活,而 H-反射不包括肌梭激活^[19]。跟腱反射和 H-反射的振幅比值 (T_{max}/H_{max}) 可用来评估 γ 运动神经元活性^[20];同 H-反射一样,跟腱反射的重要参数包括潜伏期和振幅。潜伏期即是轻敲跟腱到记录信号第一个偏转之间的时间,这个时间包括刺激传入和输出时间以及脊髓的中枢突触传递时间。T 反射潜伏时反映的是参与跟腱反射弧的 α 运动神经元兴奋性^[21]。同 H-反射一样,T 反射也受多种因素影响,如刺激频率和强度、肌肉背景活动、条件性因素、影响再现性的手法及其他因素等^[22-25]。Milanov 等^[26] 在对 120 例脑卒中患者研究后发现,T 反射最大波幅 (T_{max}) 与改良 MAS 评分呈中等程度关联;痉挛患者 T 反射振幅可增加 4 倍,而 H 波振幅只增加 2 倍,提示 T_{max}/M_{max} 与 H_{max}/M_{max} 增幅不一致,其中一个解释就是这两种反射所涉及神经旁路不一致。但 T_{max}/M_{max} 与 H_{max}/M_{max} 显著相关 ($r = 0.6$),提示 T_{max}/M_{max} 似乎比 T 反射振幅更能反映运动神经元兴奋性; T_{max}/M_{max} 另一个优点是对由安定或地西洋引起的 α 运动神经元兴奋性改变较

其他评估方法更敏感。同时该作者分别采用 H-反射、F 波和跟腱反射来评估下运动神经元兴奋性,以患者健侧作为对照组,结果发现痉挛侧肢体跟腱反射、H-反射和 F 波振幅均较健侧肢体增加;痉挛侧肢体 T_{max}/M_{max} 、 H_{max}/M_{max} 、 F_{max}/M_{max} 和 F_{mean}/M_{max} 均较健侧增高;痉挛侧 H-反射阈值下降,F 波时程、出现率和相位数增加。经治疗后患者肌张力下降,T 反射和 H-反射参数无明显改变,而 F 波参数在治疗后有正常化倾向。故该研究认为在评估下运动神经元兴奋性方面,F 波比 T 反射、H-反射更加敏感。

除了应用于神经生理学方面的评估,跟腱反射也可应用于生物力学评估。与神经生理学参数比较,反射力矩 (reflex torque)、增益 (gain)、收缩率 (contraction rate)、潜伏时、轻敲跟腱至反射力矩开始时间等参数与临床测量表现出较高的相关性^[27]。

结语

上述电生理检查都存在一些共同问题,如肌电图所记录到的波幅大小受电极摆放位置、皮肤阻抗、皮下脂肪厚度以及肌肉萎缩等因素影响;而且肌电图记录分析的主要是募集阈值最低的运动单位及记录电极范围内的肌肉纤维活动。另外电诊断操作相对繁琐,需要特定的实验设施及环境、专门的电诊断操作人员以及较长测试时间,这些问题都限制了电生理检查在临床中的推广、应用。虽然电诊断技术在评估痉挛方面有不足,但该方法在检测牵张反射阈值时简单、可靠,因此有望与生物力学技术相结合进行痉挛评估^[28]。基于过往研究报道结果似乎可以认为,痉挛评定的较好的方案,应该用肌电图测定牵张反射阈值,用生物力学方法来评估对肌肉的牵张速度与该肌肉牵张反射所介导产生力矩间的关系,相信未来基于这二者的联合研究在痉挛评估方面会取得显著成绩。另外,电诊断方法对于探索脊髓环路传递的改变在痉挛病理生理学中的作用,也具有重要意义,其有助于更深入地了解痉挛的病理生理机制,同时也能进一步优化针对痉挛的诊断方法。

参考文献

- [1] Li F, Wu Y, Xiong L. Reliability of a new scale for measurement of spasticity in stroke patients [J]. J Rehabil Med, 2014, 46(8): 746-753. DOI: 10.2340/16501977-1851.
- [2] Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury [J]. Spinal Cord, 2005, 43(10): 577-586. DOI: 10.1038/sj.sc.3101757.
- [3] O'Brien CF, Seeberger LC, Smith DB. Spasticity after stroke. Epidemiology and optimal treatment [J]. Drugs Aging, 1996, 9(5): 332-340.
- [4] Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, et al. Spasticity in multiple sclerosis [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2003, 17(1): 66-70.
- [5] Wichers MJ, Odding E, Stam HJ, et al. Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in cerebral palsy: a Dutch population-based study [J]. Disabili Rehabil, 2005, 27(10): 583-589. DOI: 10.1080/09638280400018445.
- [6] Lundstrom E, Smits A, Borg J, et al. Four-fold increase in direct costs of stroke survivors with spasticity compared with stroke survivors without spasticity the first year after the event [J]. Stroke, 2010, 41(2): 319-324. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558619.
- [7] Leppanen RE. Monitoring spinal nerve function with H-reflexes [J]. J

- Clin Neurophysiol, 2012, 29 (2) : 126-139. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31824ceec5.
- [8] Knikou M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls [J]. J Neurosci Methods, 2008, 171 (1) : 1-12. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.02.012.
- [9] Phadke CP, Robertson CT, Condliffe EG, et al. Upper-extremity H-reflex measurement post-stroke: reliability and inter-limb differences [J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123 (8) : 1606-1615. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.12.012.
- [10] Pizzi A, Carlucci G, Falsini C, et al. Evaluation of upper-limb spasticity after stroke: a clinical and neurophysiologic study [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86 (3) : 410-415. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.10.022.
- [11] Milanov I. Clinical and neurophysiological correlations of spasticity [J]. Funct Neurol, 1999, 14 (4) : 193-201.
- [12] Naghdi S, Ansari NN, Mansouri K, et al. The correlation between Modified Ashworth Scale scores and the new index of alpha motoneurons excitability in post-stroke patients [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2008, 48 (2) : 109-115.
- [13] Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al. F-Wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity [J]. Neuro-modulation, 2013, 16 (3) : 206-211. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00520.x.
- [14] Eisen A, Odusote K. Amplitude of the F wave: a potential means of documenting spasticity [J]. Neurology, 1979, 29 (9) : 1306.
- [15] Bischoff C, Schoenle PW, Conrad B. Increased F-wave duration in patients with spasticity [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1992, 32 (9) : 449-453.
- [16] Milanov IG. F-wave for assessment of segmental motoneurone excitability [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1991, 32 (1-2) : 11-15.
- [17] 刘雅丽, 高伟, 郭铁成, 等. 脊髓损伤患者 F 波时间离散度的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 19 (11) : 846-849.
- [18] Voerman GE, Gregoric M, Hermens HJ. Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: the Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex [J]. Disabil Rehabil, 2005, 27 (1-2) : 33-68.
- [19] Fisher MA. H reflexes and F waves: physiology and clinical indications [J]. Muscle Nerve, 1992, 15 (11) : 1223-1233. DOI: 10.1002/mus.880151102.
- [20] Milanov I. Examination of the segmental pathophysiological mechanisms of spasticity [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1994, 34 (2) : 73-79.
- [21] Stam J, Van Crevel H. Reliability of the clinical and electromyographic examination of tendon reflexes [J]. J Neurol, 1990, 237 (7) : 427-431.
- [22] Stam J, Tan KM. Tendon reflex variability and method of stimulation [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1987, 67 (5) : 463-467.
- [23] Uysal H, Mogyoros I, Burke D. Reproducibility of tendon jerk reflexes during a voluntary contraction [J]. Clin Neurophysiol, 1999, 110 (8) : 1481-1487.
- [24] Kocēja DM. Influence of quadriceps conditioning on soleus motoneuron excitability in young and old adults [J]. Med Sci Sports Exerc, 1993, 25 (2) : 245-250.
- [25] Karandreas N, Piperos P, Dimitriou D, et al. Electrophysiological recording of tendon reflexes in cervical myelopathy [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2000, 40 (2) : 83-88.
- [26] Milanov IG. A comparison of methods to assess the excitability of lower motoneurons [J]. Can J Neurol Sci, 1992, 19 (1) : 64-68.
- [27] Zhang LQ, Wang G, Nishida T, et al. Hyperactive tendon reflexes in spastic multiple sclerosis: measures and mechanisms of action [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2000, 81 (7) : 901-909. DOI: 10.1053/apmr.2000.5582.
- [28] Biering-Sorensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review [J]. Spinal Cord, 2006, 44 (12) : 708-722. DOI: 10.1038/sj.sc.3101928.

(修回日期:2017-08-27)

(本文编辑:易浩)

· 外刊撷英 ·

Long-term opioid therapy and functional status

BACKGROUND AND OBJECTIVE While opioids appeared to be effective for the treatment of non-cancer pain in short durations, the long-term efficacy of these medications is not well understood. Using a longitudinal cohort format, this study followed patients with polyneuropathy, in order to examine the relationship between the duration of opioid therapy and functional status.

METHODS Data were obtained from the Rochester Epidemiology Project database, documenting residents of Olmsted County Minnesota since 1966. The study harvested prescription data from ambulatory practice professionals beginning January 1, 2006. From this database, the duration and dose of opioids was determined. Medical records were reviewed for medical diagnoses, with long-term opioid prescription defined as 90 continuous days or longer.

RESULTS Data were obtained for 17,327 patients from among whom 2,892 with polyneuropathy were identified. Compared with controls, patients with polyneuropathy were more often prescribed long-term opioids (5.4% versus 18.8%, respectively). Of those with polyneuropathy, 18.8% received long-term opioid therapy. Oxycodone accounted for 45.9% of the prescriptions. Compared with short-term use, long-term opioid use was correlated with female gender ($P < 0.001$), and having a medical comorbidity. Of the long-term prescribers, 69.5% were internal medicine, and 13.2% were family medicine physicians. Pain specialists had been consulted in 26.3% of the long-term use cases. Long term users had greater difficulty with ADLs and function than did those receiving short term opioids. Adverse events were more likely among long-term opioid users.

CONCLUSION This study found that polyneuropathy increases the likelihood of long-term opioid use, with long-term use associated with poorer functional status.

【摘自:Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes and mortality among patients with polyneuropathy. JAMA Neurol, 2017, 7, 74(7) : 773-779.】