

脑卒中后痉挛的病理生理机制新见解

Sheng Li Gerard E Francisco 原著

李旭红 侯巧 翻译 李胜 郭敏 审校

编者按:本文英文原题为 New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity, 已发表在 Frontiers in Human Neuroscience 杂志 2015 年第 4 期。经原首发期刊及通信作者李胜 (Sheng Li) 授权, 由中南大学湘雅三医院康复医学科李旭红和侯巧翻译成中文在我刊发表。

痉挛是常见的脑卒中后遗症之一。痉挛是由于牵张反射过度兴奋所致, 特征性地表现为被动牵伸时, 所受阻力的增高取决于牵拉的速度。目前, 牵张反射过度兴奋的潜在机制仍需进一步研究。越来越多的实验证据支持痉挛起源于脊髓以上, 可能是由于脑卒中后大脑皮质的去抑制, 使下行传导对脊髓牵拉反射的兴奋和抑制调节失去平衡。脑卒中痉挛患者的网状脊髓束 (reticulospinal tract, RST) 和前庭脊髓束 (vestibulospinal tract, VST) 的兴奋性可以通过非侵入性的间接测量法进行分析, 已有的实验结果支持 RST 的过度兴奋是脑卒中后痉挛的潜在机制。这个机制可以部分解释与痉挛相关的临床症状, 并为痉挛的临床分析和治疗提供有意义的指导。然而, 间接测量法并不能完全排除 VST 过度兴奋的可能作用。今后通过功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术直接测量脑卒中痉挛患者的各脑干神经核团, 有望为脑卒中后痉挛的发病机制提供证据。

引言——痉挛是可塑性异常的表现

痉挛是脑卒中的常见并发症, 但仅仅是上运动神经元综合征的诸多表现之一。因其表现为肌张力增加和牵张反射亢进, 故认为是一种上运动神经元的“阳性”症状, 其他阳性症状还包括阵挛和抽搐。而上运动神经元的“阴性”症状则包括无力、协调障碍、运动控制/计划障碍以及易于疲劳^[1]。当上运动神经元受损后, 阳性或阴性症状显现、发展并相互作用, 导致在脑卒中的恢复阶段出现动态的临床症状^[2-3]。如肌无力和痉挛常常使肌肉短缩, 关节活动受限, 进而可能引起挛缩, 加重肌肉痉挛。若无效干预, 病情将会持续并恶化^[2-4]。有研究报道, 脑卒中后痉挛的发生率差异较大, 从 19% 到 92%, 并且在发生的时间上也有很大的差异^[5-8]。

尽管脑卒中的类型不同 (出血或缺血、皮质或皮质下)^[9],

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.01.021

作者单位: Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Texas Health Science Center at Houston; NeuroRehabilitation Research Laboratory, NeuroRecovery Research Center, TIRR Memorial Hermann Research Center, Houston, USA

翻译作者单位: 410013 长沙, 中南大学湘雅三医院康复医学科 (李旭红、侯巧); 德克萨斯大学健康科学中心物理医学与康复系 (李胜); 赫尔曼纪念医院康复与研究学院 (李胜)

但运动恢复都是在脑卒中发生后立即开始, 且依据相对可预测的模式进行。Brunnstrom^[10-11] 根据经验描述了该过程从肌肉弛缓至运动功能完全恢复的各个阶段 (图 1)。在运动恢复过程中, 脑卒中存活者有规律地从一个恢复阶段以不同的恢复速度进入下一阶段, 而不会跳过任一阶段。当然恢复过程也可以终止于任何一个阶段^[9, 11]。

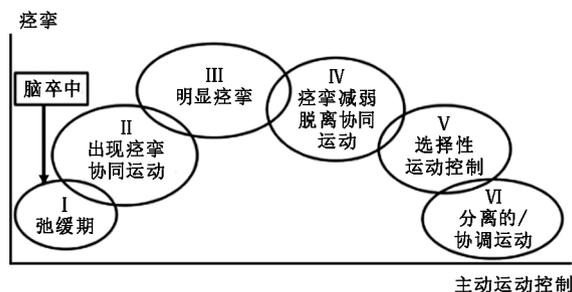


图 1 脑卒中后运动恢复的 Brunnstrom 分期

根据 Brunnstrom 的描述, 在运动恢复过程中常伴随痉挛的出现和消失。通常观察到的是, 脑卒中后会立即出现肌力、控制与反射能力的下降。随后反射逐渐恢复, 有些患者会出现反射亢进, 但是不会突然转变为亢进。尽管痉挛出现的时间有很大差异, 但通常是在脑卒中后的短时间内发生。这提示在初始损伤后一定有某种神经塑形的变化。此种变化可以发生在任何时间, 但一般出现在初始损伤的 1 至 6 周。塑形重组过程常引起肌肉过度活跃和反射亢进, 进而痉挛^[13]。在最近一项为期 6 周的对脑卒中后腕部痉挛和挛缩发展的纵向研究中, 发现治疗后手臂功能有效恢复的患者在各评估时间点均出现痉挛, 但没有发展为挛缩; 治疗后手臂功能恢复无效的患者, 也有痉挛的表现, 并在之后 36 周的随访中有挛缩形成。总之, 在运动恢复过程中, 痉挛的出现和消失提示痉挛的进展是神经组织可塑性异常的表现。如果塑变重组和恢复停止, 痉挛可能会持续存在。

定义

痉挛容易识别, 但准确地定义并不容易。Lance 于 1980 年在一次会议上提出了一个共识性的定义: 痉挛是一种由于牵张反射亢进所致的、以速度依赖性牵张反射增强为特征的感觉运动系统紊乱, 伴随有强烈的肌腱抽搐, 是上运动神经元综合征的表现之一^[14]。这一定义虽然被广泛应用, 但也受到了质疑, 并有其他学者给出了不同的描述^[15-16]。然而, 所有定义都明确强调, 痉挛和相关的现象是由异常或过度兴奋的脊髓反射引起。

脊髓牵张反射调节异常和痉挛

脊髓牵张反射弧的兴奋性由抑制性的背侧 RST 和易化性

的内侧 RST 与 VST 的平衡性下行调节机制以及脊髓内的处理机制共同维持。因此,脑卒中痉挛患者的牵张反射过度兴奋可能是通过两种类型的机制来介导:异常的下行调节和/或异常的脊髓内处理功能。

一、脊髓内处理机制异常

脑卒中患者的脊髓内处理机制异常已有大量文献记载^[3,17-19]。综合相关文献,脊髓内机制的异常可能源于:①脊髓运动神经元的传入增加。通过激活 γ 肌梭运动系统和/或机体对活动受限的适应性改变,肌梭敏感性(Ia 组初级传入纤维和 II 组次级传入纤维)增加,使牵拉反射增强;②神经元之间反射回路的改变增加了运动神经元的兴奋性,包括 Ia 传入的突触前抑制的减少,Ib 组的易化(而不是易化),II 组的易化,以及交互抑制减少。这些变化导致反射回路对脊髓运动神经元的抑制减少,使运动神经元处于亚阈值或自发性放电;③脊髓运动神经元内在性质的变化。下行传入的紊乱可能使脊髓运动神经元激活持续内向电流,使运动神经元产生稳态电位并对外界的瞬时输入(如一次被动牵拉)自发放电。脊髓运动神经元的反射回路和内在性质的改变能导致 α -运动神经元过度兴奋(即运动单位自发放电或处于亚阈值水平),即反射阈值降低。

α -运动神经元过度兴奋被认为是脑卒中痉挛患者的主要的脊髓内变化^[21]。有较多研究采用不同技术[肌体表肌电图(EMG),肌内 EMG,和线性阵列体表肌电记录],找到了脑卒中痉挛存活者运动神经元自发性放电的证据^[22-28]。运动单位自发放电也就代表了运动神经元正在自发性放电。如痉挛性肱二头肌在静息时可检测到运动单位自发性放电,其放电频率随着自主屈肘力的增加而增高。在一项研究中,测试者虽然提示受试者放松,但激活后的运动单位仍持续放电^[26]。运动单位自发放电的频率在收缩后静息期较收缩前静息期更高^[28]。综上,上述研究表明运动单位自发性放电可能是由脊髓以上不受自主控制所引起^[28]。

脊髓内机制异常和由此产生的 α -运动神经元过度兴奋,可能是继发于下行传入至脊髓内神经网的兴奋和抑制失衡,导致塑形重组。有研究已证实,脑卒中后脊髓反射的下行输入紊乱能使脊髓段塑形重组^[3,17,19,29]。近期,有动物实验研究发现,在发生皮质感觉运动区的脑卒中后,脑和脊髓在一段时间内均表现出较强的脑卒中后结构可塑性。塑形的变化与皮质损伤的严重性相关。脊髓结构可塑性的增强在 2 周内达到峰值,在脑卒中后 28 d 内回到基线水平。

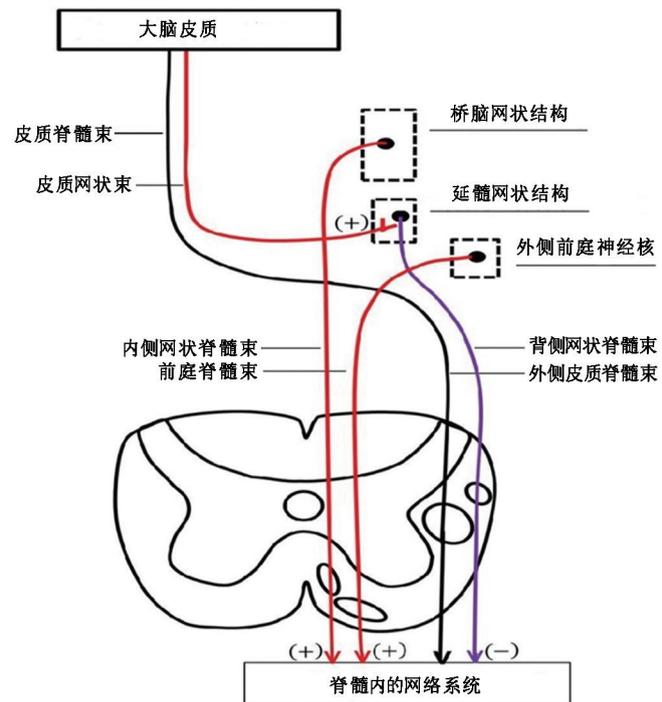
二、下行调节失衡

牵张反射弧由传入神经纤维、脊髓运动神经元和传出神经纤维组成,其兴奋性主要通过源自脊髓上方下行的兴奋和抑制信号进行调节^[15,18-20]。在人类运动系统的 5 个重要的下行调节途径中,包括皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)、RST、VST、红核脊髓束和顶盖脊髓束。其中 CST 是唯一起源于大脑皮质、主要参与自主运动的神经通路。在动物实验中,单独损伤该通路,动物会出现无力、运动灵巧性丧失、肌张力降低和反射减弱,但是没有痉挛。在 1 个仅有锥体纤维损伤的延髓腔隙性脑卒中患者中,未观察到痉挛^[31]。剩余 4 条下行通道均源于脑干。源自侧脑干的红核脊髓束在人类几乎不存在^[32],顶盖脊髓束起源于中脑顶盖(上丘),用于视觉定位^[18,30,33]。

在大脑皮质的控制方面,RST 和 VST 在解剖上有显著差

异。RST 背侧束对脊髓牵张反射产生强大的抑制作用,其起源于延髓的腹内侧网状结构,通过皮质网状纤维接受来自运动皮质的影响,其作用犹如髓上抑制系统。CST 和皮质网状束在辐射冠和内囊中彼此相邻而行。在延髓下方,RST 背侧束和 CST 外侧束在背外侧索中相邻下行。RST 内侧束和 VST 对脊髓牵张反射产生兴奋性影响。RST 内侧束来源广泛,主要来源于有传出连接的脑桥被盖,并接受来自于中央灰质、中脑被盖和延髓网状结构的纤维(明显不同于抑制区)。与 RST 背侧束不同的是,内侧 RST 不受运动皮质或内囊刺激的影响。VST 起源于外侧前庭核,在同侧下行且不交叉至对侧。RST 内侧束和 VST 均在腹内侧索下行,在解剖上远离背外侧索的 CST 外侧束和 RST 背侧束^[15,18,30,33]。

RST 和 VST 下行调节脊髓牵张反射兴奋和抑制间的平衡,下行失衡被认为是牵张反射异常及痉挛的主要原因(图 2)。RST 异常被认为在人类痉挛的起源中有重要作用,虽然 VST 对去大脑强直起主要作用,但对痉挛的作用似乎有限。这些观点的提出是基于动物侵入性损伤的研究结果^[18,30,33]。如切断前索的单侧或双侧 VST 仅引起下肢伸肌张力短暂减弱。当脊髓前侧索切断术的损伤范围扩大至 RST 内侧束,痉挛则大大减弱,但腱反射亢进、阵挛和内收肌抽搐依然持续存在。在皮质和内囊病损的脑卒中患者中,CST 和皮质网状束通常均有病变,导致皮质对髓体抑制中心的易化输入消失。这使得不受皮质控制的易化性的内侧 RST 丧失了对抗,其结果就是常常见到抗重力姿势的痉挛性偏瘫。



注:(+)表示易化,(-)表示抑制,其他下行通路如红核脊髓束、顶盖脊髓束、内侧 CST 未显示在图中

图 2 对脊髓牵张反射髓上控制图解

牵张反射过度兴奋的脑干机制

自 Brown^[33] 回顾脑干痉挛可能机制的动物研究以来,目前

还未出现来自于人体的实验证据,其主要原因是尚未解决用于评估脑卒中痉挛存活者脑干活动的技术难题。现今先进的高空间分辨率的 fMRI,有望用于确认与痉挛有关的脑干神经核团^[34-38]。测量脑卒中痉挛患者的各个脑干核团,有可能为脑卒中后痉挛的发病机理提供直接证据。然而,最近的研究主要使用间接测量法来检测脑卒中后痉挛的不同脑干机制,这些研究结果为脑卒中后痉挛的脑干机制提供了进一步的支持。

听觉惊跳反应(acoustic startle response, ASR)是脑干通过网状脊髓通路调节的反射^[39-40],可用于检测脑卒中存活者网状脊髓的兴奋性^[41-45]。在脑梗死的急性阶段,虽然对主要运动皮质的磁刺激没有诱发出肌肉反应^[41],但某些软瘫患者的肌肉可诱发出正常的 ASR。此外,在慢性脑卒中患者的痉挛肌中观察到增高的 ASR。在最近的一项研究中^[45],我们检查了慢性脑卒中存活者运动恢复全过程的 ASR,具体是从阶段 I(弛缓)到阶段 II,再到 V(痉挛性瘫痪)、痉挛消退的阶段 VI 和 VII(完全恢复)。其基本原理是在脑卒中慢性期内,运动恢复已经停止或进入稳态,ASR 可能代表网状脊髓的兴奋性。我们观察到在恢复起始和最后阶段(即弛缓或完全恢复)的脑卒中患者,ASR 在正常范围内。这些结果表明,静息时网状脊髓通路的过度兴奋发生在痉挛期,而不是弛缓期或无痉挛的恢复阶段。增大的 ASR 和 RST 过度兴奋被认为是因脑卒中后皮质网状束的去抑制引起^[41]。

网状脊髓通路通常是双侧投射^[46-49]。如果脑卒中痉挛存活者出现 RST 过度兴奋,则单侧的自发激活也可导致对侧激活(即动作外溢)。我们进一步比较了有痉挛和没有痉挛的脑卒中存活者之间对侧肱二头肌在静息时的 EMG 活动^[45]。在单侧肘关节自主屈曲时,痉挛组中未受损伤的对侧肢体的静息肱二头肌 EMG 活动成比例增加,但在已恢复的无痉挛组中没有发现这种相关性。痉挛性肱二头肌的自主收缩导致对侧运动外溢的结果,进一步支持了 RST 过度兴奋是存在于痉挛期,而不是无痉挛阶段。综上所述,这些发现为 RST 过度兴奋在痉挛病理生理机制中的关键作用提供了新证据。此外,在完全恢复的脑卒中患者中,痉挛和 RST 过度兴奋的消失表明痉挛是运动恢复过程中的一种可塑性异常现象。

在另一项观察 VST 在脑卒中后痉挛中潜在作用的研究中,分析了耳部高分贝声刺激(130 dB)在胸锁乳突肌诱发的肌源性电位。研究者发现痉挛侧诱发电位的幅度大于无痉挛侧,其不对称程度和痉挛严重性在痉挛性瘫痪的患者中存在强烈的正相关关系,提示 VST 过度兴奋^[50]。但是这个强度的声刺激也可能通过网状脊髓通路激活 ASR^[39-40]。进一步分析可知,调节诱发肌源性电位的 VST 终止于颈部区域^[51],因此 VST 不太可能与下肢的痉挛有关。只有对每个脑干神经核团进行人体高级成像研究,才能提供不同痉挛机制的直接证据。

值得一提的是,网状结构非常广泛,但有序地分布于整个脑干^[52-53]。网状结构有 4 个边界不确定的纵向索,包括旁正中索、旁正中内侧索、中间索和外侧区索。网状结构与脊髓、皮质、丘脑、小脑、基底神经节和脑干其他中心相连接。除了以上提及的调节脊髓反射外,网状结构还涉及精细运动的协调、呼吸的自主调节、心率和血压、以及唤醒、意识和疼痛的调节。这些解剖学上的连接可以帮助理解与痉挛相关的临床特征,而痉挛似乎主要与网状脊髓束过度兴奋有关(表 1)。

表 1 与脑卒中后痉挛有关的临床特征

原因	临床特征
与网状脊髓束到脊髓内网络的递增性兴奋性输入有关,导致过度兴奋的牵张反射反应	1. 静息张力和速度依赖性阻力增加 2. 对正常刺激(在不同速度的被动牵拉)或伤害性刺激(皮肤和疼痛)的夸张反应 3. 动态张力(姿势和行走中的变化)
与不平衡所致内侧 RST 兴奋性增高有关,导致弥散的协同性运动激活	1. 痉挛性同步收缩(运动控制失调),如试图伸肘时激活肘屈肘→共同收缩 2. 传统的协同模式(肩内收、内旋,肘、腕、手指屈曲) 3. 联合反应(运动活动的异常扩散)
与网状结构去抑制和在脑干、皮质的其他中心的相互作用有关	1. 波动的肌张力(夜间和睡眠期间降低) 2. 与疼痛有关的张力增高(与网状结构相关) 3. 与情绪改变相关的张力增高,如焦虑、愤怒(与网状结构有关) 4. 与呼吸活动有关的变化(咳嗽时增加;当急性脑卒中患者打哈欠时,弛缓的手会张开) 5. 与交感神经症状有关(例如脑卒中后的复杂性区域疼痛综合征)

外周机制

痉挛是引起高张力的多种因素之一。应用痉挛取决于肌牵拉速度的特征,可以区分痉挛与其他病因所致的肌张力过高^[54]。在一项对 24 例脑卒中后 13 个月内的偏瘫患者的研究中,12 例在肘关节被动牵伸时阻力增加,其中仅有 5 例有与速度相关的张力反应,即痉挛^[4]。此外,痉挛可用肌肉机械性质的变化来解释,而不仅仅是反射亢进^[55-56]。机械阻力的增加可能是由于肌腱顺应性的改变和肌纤维的生理变化引起。肌肉性质的这些变化可能是适应瘫痪和继发于瘫痪的结果。当瘫痪的肌肉维持在缩短的位置时,其以失去肌节来“调整”其长度,以使缩短的肌肉产生足够的肌力。因此,瘫痪肌纤维的僵硬程度几乎是正常受试者的两倍^[57]。肌肉机械性能的这些改变是逐渐发生的,可能会导致挛缩和增加肌僵硬^[58]。无论是常规的临床检查,还是在实验室里对不同被动牵拉速度引起肌肉僵硬的程度作定量分析,都不能很好地区分以上因素对痉挛的影响^[60]。

对临床分析和治疗的意义

综上所述,RST 过度兴奋可能是脑卒中后发生痉挛的主要机制,脊髓内神经网状处理机制的改变和外周肌肉的变化是脑卒中后痉挛形成的次要和顺应性因素。如图 2 所示,脑卒中后痉挛的网状脊髓机制在理论上与以下 3 个沿神经轴病理生理变化有关:①皮质网状束损伤使脑干网状结构中心去抑制;②网状脊髓的下行投射过度兴奋及 CST 的自主放电减少;③其结果为脊髓内的神经网络变化和脊髓牵张反射过度兴奋。这些病理生理变化至少能够部分地解释脑卒中后痉挛的其他临床特征,但相对于痉挛本身的研究,这些研究还不够充分(表 1)。

一、对临床分析的意义

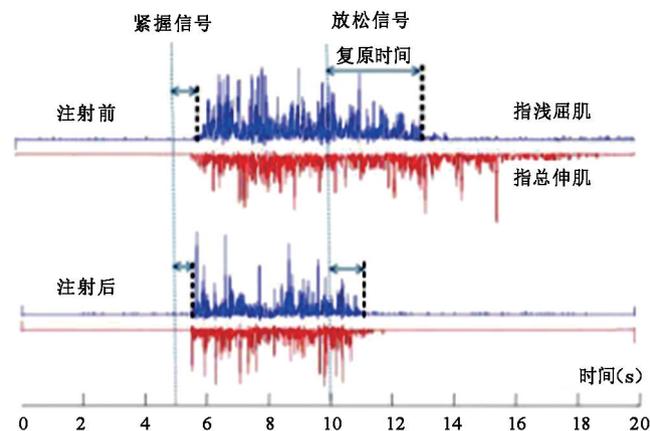
痉挛潜在的病理生理学进展,使我们更容易理解痉挛的临床表现和评估。表 1 列举了这些临床表现。除了调节肌张力和运动功能,网状结构发散、但有序地投射到脑干和皮质中的其他区域/中心^[52]。因此,网状结构及其投射参与其他基本生存功能的调节,如呼吸、姿势、疼痛、温度和情绪。继发于去抑

制的 RST 过度兴奋可改变这些功能之间的相互作用^[3]。这种机制还可以解释其他常见的临床现象,包括痉挛随着姿势(动态张力)、温度(气候,冬天更紧)、疼痛、情绪(焦虑、愤怒)和时间(日夜变化)而改变。这些与痉挛相关的因素常见于一些观察和报告中,新提出的 RST 机制有助于进一步理解痉挛潜在的病理生理机制。

传统上应用临床量表对脑卒中后痉挛进行评估,如 Ashworth 测量表和 Tardieu 量表以及其他类似的量表。然而,痉挛时 RST 过度兴奋的机制能够为痉挛严重程度的评估提供替代方法。由于 RST 在维持抗重力的关节位置和姿势方面有重要作用^[61],其抗重力作用可导致神经肌肉的平衡向抗重力的肌群偏移,如上肢屈肌和下肢伸肌。新的平衡可以通过关节静息角的变化来显示,即肌肉痉挛越严重,相关关节的异常静息角越明显。异常静息角的概念特别有助于临床测定一些小肌肉或不易测定的肌肉痉挛(如胸锁乳突肌)。胸锁乳突肌痉挛的严重程度可以基于头部姿势的异常来评估。

二、对痉挛治疗的意义

脑卒中痉挛患者通常有运动控制障碍。在中度至重度肘屈肌痉挛的患者中,试图伸展肘关节可使较弱的肘伸肌和痉挛的肘屈肌共同激活^[62]。有研究报道,指屈肌痉挛的患者试图伸展手指时,手指屈曲,无法激活虚弱的伸肌可能是^[63]:①CST 损伤自主活动减少使伸肌无力;②失去抑制的 RST 过度兴奋,激活了痉挛的屈肌。理解上肢伸肌自主控制受损的这两种分立的机制对痉挛的治疗至关重要。痉挛的屈肌通过注射肉毒毒素可以得到“治疗性弱化”。使残留的伸肌具有一定的功能,因为伸肌的主要目的是张开手掌或伸肘,为屈肌进行日常生活中做准备,而这些活动并不需要伸肌的全部功能,命名其为“治疗性弱化”,目的是改善拮抗肌的运动控制。



注:要求受试者看到紧握信号后尽快、尽力握紧,看到复原信号时放松(虚线),注射后复原延迟时间随着指总伸肌活动的短缩而减少

图3 注射肉毒杆菌毒素前和注射 10 d 后指浅屈肌和指总伸肌的代表性肌电图

这种治疗性弱化现象在 1 例患者得到了揭示。该例指屈肌痉挛患者注射肉毒毒素后,自主抓握控制能力改善^[65]。提示肉毒杆菌毒素的注射可使痉挛性指屈肌肌力减弱,肌张力下降。手指自主伸展时,痉挛性指屈肌的共同收缩能力减弱,自主控制能力得到改善,表明降低指屈肌的痉挛能改善指伸肌的

自主控制能力。伸肌自主控制能力的改善,可能是因为注射肉毒杆菌毒素后,对痉挛性屈肌的抑制减弱。以往的研究表明,注射肉毒杆菌毒素除了能阻止在神经肌肉接头处的突触前膜释放乙酰胆碱,还可以麻痹传入神经纤维^[66],降低对瘫痪侧屈肌的抑制。

Bensmail 等^[67]选取了 15 例脑卒中或创伤性脑损伤痉挛性偏瘫患者,观察注射肉毒杆菌毒素前和注射后 1 个月的痉挛情况。毒素被注射于肘、腕和指屈肌,结果发现所有患者的上肢外伸运动改善,运动速度和流畅度也显著改善,但上肢动作试验、盒子和积木试验的结果并无改善,推测上肢外伸时伸肌自主控制的改善是因为注射后屈肌的痉挛降低及肌力减弱。

临床普遍认同肉毒杆菌毒素注射能有效减少痉挛、疼痛,改善体位^[68-69],但不能提高上肢的运动功能,例如伸和抓^[69]。如上所述,更好地了解运动控制紊乱的机制,有助于发现肉毒杆菌毒素新的治疗用途。屈肌痉挛的“治疗性弱化”和功能改善相关,可以改变肉毒毒素的治疗目的,特别是上肢仍残留有自主伸展功能的脑卒中患者,可以考虑使用肉毒杆菌毒素进行“治疗性弱化”。

总结

痉挛由牵张反射的过度兴奋所致,其特征为在被动拉伸时,阻力的增加由牵拉的速度决定。目前,牵张反射过度兴奋的潜在机制仍然需要进一步研究。越来越多的实验证据支持痉挛起源于脊髓上方,可能因脑卒中后皮质的去抑制,使始于脊髓上方的下行性调节脊髓牵拉反射的抑制和兴奋平衡的功能失调。采用非侵入性间接测量法分析脑卒中痉挛存活者的网状脊髓束和 VST 的兴奋性,发现网状脊髓系统的过度兴奋是脑卒中后痉挛的重要潜在机制。然而间接测量法不能排除 VST 过度兴奋对痉挛的可能作用。今后,采用先进的 fMRI 技术测量脑卒中痉挛患者的各个脑干神经核团,有望为脑卒中后痉挛的发病机制提供直接证据。

参考文献

- [1] Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(4): 855-883. DOI: 10.1016/S1047-9651(03)00093-7.
- [2] Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: paresis and soft tissue changes [J]. Muscle Nerve, 2005, 31(5): 535-551. DOI: 10.1002/mus.20284.
- [3] Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: emergence of muscle overactivity [J]. Muscle Nerve, 2005, 31(5): 552-571. DOI: 10.1002/mus.20285.
- [4] O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke [J]. Brain, 1996, 119(Pt 5): 1737-1749. DOI: 10.1093/brain/119.5.1737.
- [5] Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity [J]. Neurology, 2013, 80(3 Suppl 2): 13-19. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182762448
- [6] Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations [J]. Stroke, 2004, 35(1): 134-139. DOI: 10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E.

- [7] Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, et al. Spasticity and contractures at the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb [J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25(2):184-191. DOI: 10.1177/0269215510381620.
- [8] Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1):21-27. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03448.
- [9] Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man [J]. *Brain*, 1951, 74(4):443-480. DOI: 10.1093/brain/74.4.443.
- [10] Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages [J]. *Phys Ther*, 1966, 46(4):357-375.
- [11] Brunnstrom S. Movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach [M]. New York: Harper and Row Publishers, 1970:5-15.
- [12] Balakrishnan S, Ward AB. The diagnosis and management of adults with spasticity [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 110(1):145-160. DOI: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00013-7.
- [13] Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, et al. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy [J]. *Neurology*, 1991, 41(9):1505-1510. DOI: 10.1212/WNL.41.9.1505.
- [14] Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds) spasticity: disordered motor control [M]. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1980:485-494.
- [15] Young RR. Spasticity: a review [J]. *Neurology*, 1994, 44(11):12-20. DOI: 10.1056/NEJM198101013040107.
- [16] Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement [J]. *Disabil Rehabil*, 2005, 27(1-2):2-6. DOI: 10.1080/09638280400014576.
- [17] Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity—from a basic science point of view [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2007, 189(2):171-180. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01652.x.
- [18] Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms—for the clinician [J]. *Front Neurol*, 2010, 17(2):1-149. DOI: 10.3389/fneur.2010.00149.eCollection 2010.
- [19] Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(3):20-26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827624a7.
- [20] Heckmann CJ, Gorassini MA, Bennett DJ. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: implications for motor output [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 31(2):135-156. DOI: 10.1002/mus.20261.
- [21] Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1989, 70(2):144-155.
- [22] Burne JA, Carleton VL, O'Dwyer NJ. The spasticity paradox: movement disorder or disorder of resting limbs [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(1):47-54. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034785.
- [23] Li S, Kamper DG, Rymer WZ. Effects of changing wrist position on finger flexor hypertonia in stroke survivors [J]. *Muscle Nerve*, 2006, 33(2):183-190. DOI: 10.1002/mus.20453.
- [24] Kallenberg LA, Hermens HJ. Motor unit properties of biceps brachii in chronic stroke patients assessed with high-density surface EMG [J]. *Muscle Nerve*, 2009, 39(2):177-185. DOI: 10.1002/mus.21090.
- [25] Kallenberg LA, Hermens HJ. Motor unit properties of biceps brachii during dynamic contractions in chronic stroke patients [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 43(1):112-119. DOI: 10.1002/mus.21803.
- [26] Mottram CJ, Suresh NL, Heckman CJ, et al. Origins of abnormal excitability in biceps brachii motoneurons of spastic-paretic stroke survivors [J]. *J Neurophysiol*, 2009, 102(4):2026-2038. DOI: 10.1152/jn.00151.2009.
- [27] Mottram CJ, Wallace CL, Chikando CN, et al. Origins of spontaneous firing of motor units in the spastic-paretic biceps brachii muscle of stroke survivors [J]. *J Neurophysiol*, 2010, 104(6):3168-3179. DOI: 10.1152/jn.00463.2010.
- [28] Chang SH, Francisco GE, Zhou P, et al. Spasticity, weakness, force variability, and sustained spontaneous motor unit discharges of resting spastic-paretic biceps brachii muscles in chronic stroke [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(1):85-92. DOI: 10.1002/mus.23699.
- [29] Sist B, Fouad K, Winship IR. Plasticity beyond peri-infarct cortex: spinal up regulation of structural plasticity, neurotrophins, and inflammatory cytokines during recovery from cortical stroke [J]. *Exp Neurol*, 2014, 252(2):47-56. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.11.019.
- [30] Sheehan G. "Neurophysiology of spasticity" in upper motor neurone syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2008:9-63. DOI: 10.1017/CBO9780511544866.003.
- [31] Sherman SJ, Koshland GF, Laguna JF. Hyper-reflexia without spasticity after unilateral infarct of the medullary pyramid [J]. *J Neurol Sci*, 2000, 175(2):145-155. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00299-9.
- [32] Nathan PW, Smith MC. Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge [J]. *Brain*, 1955, 78(2):248-303.
- [33] Brown P. Pathophysiology of spasticity [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(1):773-777.
- [34] D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, et al. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area [J]. *Science*, 2008, 319(5867):1264-1267. DOI: 10.1126/science.1150605.
- [35] Katyal S, Zughni S, Greene C, et al. Topography of covert visual attention in human superior colliculus [J]. *J Neurophysiol*, 2010, 104(6):3074-3083. DOI: 10.1152/jn.00283.2010.
- [36] Henderson LA, Macefield VG. Functional imaging of the human brainstem during somatosensory input and autonomic output [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(1):569. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00569.
- [37] Sulzer J, Sitaram R, Blefari ML, et al. Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain [J]. *Neuroimage*, 2013, 83(1):817-825. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.115.
- [38] Katyal S, Ress D. Endogenous attention signals evoked by threshold contrast detection in human superior colliculus [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(3):892-900. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3026-13.2014.
- [39] Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, et al. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies [J]. *J Neurosci*, 1982, 2(6):791-805.
- [40] Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, et al. New observations on the normal auditory startle reflex in man [J]. *Brain*, 1991, 114(4):1891-1902. DOI: 10.1093/brain/114.4.1891.
- [41] Voordecker P, Mavroudakis N, Blecic S, et al. Audiogenic startle reflex in acute hemiplegia [J]. *Neurology*, 1997, 49(2):470-473.
- [42] Jankelowitz SK, Colebatch JG. The acoustic startle reflex in ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2004, 62(1):114-116.
- [43] Coombes SA, Janelle CM, Cauraugh JH. Chronic stroke and aging: the impact of acoustic stimulus intensity on fractionated reaction time

- [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452(2): 151-155. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.041.
- [44] Honeycutt CF, Perreault EJ. Planning of ballistic movement following stroke: insights from the startle reflex [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): 43097. DOI: 10.1371/journal.pone.0043097.
- [45] Li S, Chang SH, Francisco GE, et al. Acoustic startle reflex in patients with chronic stroke at different stages of motor recovery: a pilot study [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2014, 21(4): 358-370. DOI: 10.1310/tsr2104-358.
- [46] Davidson AG, Buford JA. Bilateral actions of the reticulospinal tract on arm and shoulder muscles in the monkey: stimulus triggered averaging [J]. *Exp Brain Res*, 2006, 173(1): 25-39. DOI: 10.1007/s00221-006-0374-1.
- [47] Riddle CN, Edgley SA, Baker SN. Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(15): 4993-4999. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3720-08.2009.
- [48] Herbert WJ, Davidson AG, Buford JA. Measuring the motor output of the pontomedullary reticular formation in the monkey: do stimulus-triggered averaging and stimulus trains produce comparable results in the upper limbs [J]. *Exp Brain Res*, 2010, 203(2): 271-283. DOI: 10.1007/s00221-010-2231-5.
- [49] Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery [J]. *J Physiol*, 2011, 589(23): 5603-5612. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.215160.
- [50] Miller DM, Klein CS, Suresh NL, et al. Asymmetries in vestibular evoked myogenic potentials in chronic stroke survivors with spastic hypertonia: evidence for a vestibulospinal role [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(10): 2070-2078. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.01.035.
- [51] Nyberg-Hansen R. Origin and termination of fibers from the vestibular nuclei descending in the medial longitudinal fasciculus. An experimental study with silver impregnation methods in the cat [J]. *J Comp Neurol*, 1964, 122(1): 355-367. DOI: 10.1002/cne.901220306.
- [52] Angeles Fernández-Gil M, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, et al. Anatomy of the brainstem; a gaze into the stem of life [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2010, 31(3): 196-219. DOI: 10.1053/j.sult.2010.03.006.
- [53] Hurley RA, Flashman LA, Chow TW, et al. The brainstem: anatomy, assessment, and clinical syndromes [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22(1): 1-7. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.22.1.iv.
- [54] Sheean G. The pathophysiology of spasticity [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(1): 3-9. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x.
- [55] Dietz V, Quintern J, Berger W. Electrophysiological studies of gait in spasticity and rigidity. Evidence that altered mechanical properties of muscle contribute to hypertonia [J]. *Brain*, 1981, 104(3): 431-449. DOI: 10.1093/brain/104.3.431.
- [56] Thilmann AF, Fellows SJ, Garms E. The mechanism of spastic muscle hypertonus. Variation in reflex gain over the time course of spasticity [J]. *Brain*, 1991, 114(1): 233-244.
- [57] Fridén J, Lieber RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells [J]. *Muscle Nerve*, 2003, 27(2): 157-164. DOI: 10.1002/mus.10247.
- [58] Mirbagheri MM, Tsao CC, Rymer WZ. Changes of elbow kinematics and kinetics during 1 year after stroke [J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37(3): 387-395. doi: 10.1002/mus.20965.
- [59] Vattanasilp W, Ada L, Crosbie J. Contribution of thixotropy, spasticity, and contracture to ankle stiffness after stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(1): 34-39.
- [60] Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, et al. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured [J]. *Clin Rehabil*, 2009, 23(7): 651-658. DOI: 10.1177/0269215508101747.
- [61] Drew T, Prentice S, Schepens B. Cortical and brainstem control of locomotion [J]. *Prog Brain Res*, 2004, 143(1): 251-261. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)43025-2.
- [62] Ivanhoe CB, Reistetter TA. Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004, 83(10): 3-9. DOI: 10.1097/01.PHM.0000141125.28611.3E.
- [63] Kamper DG, Rymer WZ. Impairment of voluntary control of finger motion following stroke: role of inappropriate muscle coactivation [J]. *Muscle Nerve*, 2001, 24(5): 673-681. DOI: 10.1002/mus.1054.
- [64] Park WH, Li S. Responses of finger flexor and extensor muscles to transcranial magnetic stimulation during isometric force production tasks [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(5): 739-744. DOI: 10.1002/mus.23804.
- [65] Chang SH, Francisco GE, Li S. Botulinum Toxin (BT) injection improves voluntary motor control in selected patients with post-stroke spasticity [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(18): 1436-1439. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.18.011.
- [66] Filippi GM, Errico P, Santarelli R, et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles [J]. *Acta Otolaryngol*, 1993, 113(3): 400-404. DOI: 10.3109/00016489309135834.
- [67] Bensmail D, Robertson JV, Fermanian C, et al. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(3): 273-281. DOI: 10.1177/1545968309347682.
- [68] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 395-400. DOI: 10.1056/NEJMoa011892.
- [69] Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, et al. Botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1371-1379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.582197.

(修回日期: 2017-12-27)

(本文编辑: 凌 琛)