

中枢神经系统损伤后跨突触变性及其机制

王熠钊, 陆敏

【关键词】 中枢神经损伤; 跨突触变性; 机制

【中图分类号】 R49; R322.81 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.06.021

中枢神经系统损伤是康复医学临床诊疗的重要和常见内容。不论是颅脑损伤还是脊髓损伤, 损伤的部位和程度都影响着康复治疗的效果和预后。跨突触变性(Trans-Synaptic Degeneration, TSD)是神经元损伤后, 其变性及其坏死范围跨越突触, 进而引起相邻上一级或下一级神经元轴突及胞体发生继发性变性和坏死的现象^[1]。TSD作为中枢神经系统损伤后的一种病理改变, 提示着损伤范围的扩大化, 进而提示临床预后不良。本文就TSD发生的部位、发生机制, 以及诊断进行综述, 以期临床判断TSD提供帮助, 为TSD的机理研究及临床干预提供借鉴。

1 发生的部位及特点

根据跨突触变性的方向, TSD可以分为顺行性变性(Anterograde Trans-Synaptic Degeneration, ATSD)和逆行性变性(Retrograde Trans-Synaptic Degeneration, RTSD)。与受损神经元联系的下一级神经元发生的继发性变性为ATSD; 与受损神经元联系的上一级神经元发生的继发性变性为RTSD。例如视传导通路受损后继发的视网膜神经节细胞变性即为一种常见的RTSD^[1]; 视传导通路从视网膜神经节细胞经外侧膝状体到枕叶视皮质定向投射, 当视传导通路中的枕叶视皮质及外侧膝状体受损后, 逆行引起视网膜神经细胞发生变性和坏死, 即为RTSD。而继发于上运动神经元损害后的脊髓灰质前角运动神经元变性则为常见的ATSD^[2-3]; 运动传导通路从上运动神经元经锥体束和锥体外束投射至脊髓前角下运动神经元, 当上运动神经元或锥体束及锥体外束受损后, 逆行引起脊髓前角细胞及其轴突发生变性和坏死, 即为ATSD。本文主要就与康复医学临床更为相关的ATSD进行综述。

1.1 脊髓损伤后TSD 脊髓损伤是临床上常见的运动传导通路损伤类型。Meent等^[2]人对345例脊髓损伤患者进行了神经电生理检测与分析, 其中包括完全性脊髓损伤与不完全性脊髓损伤患者。通过对复合肌肉动作电位(Compound Muscle Action Potential, CMAP)的分析, 损伤节段以下运动神经元所支配肌肉记录到的CMAP幅值降低, 提示存在突触后下运动神经元TSD的可能。当然此研究中, 也可能因为脊髓损伤后肌肉废用性萎缩导致的肌容量下降, 而出现CMAP幅值降低。因此Zheng等^[3]应用运动单位计数技术(Motor Unit Number Estimation, MUNE)对脊髓型颈椎病患者进行了分析。MUNE技术能够排除废用性肌萎缩等干扰因素, 可以估计脊髓内下运动神经元的数量。其结果提示, 有大约1/5的患者存在下运动神经元运动单位数量下降^[3]。然而也有研究认为TSD的存在是有争议的。Bjugn等^[4]对胸段脊髓损伤小鼠模型进行了研究, 发现损伤远端脊髓前角内的神经元和胶质细胞计数与正常对照并无统计学差异。他们进一步研究了损伤远端脊髓前角内的细胞体积, 发现损伤组与正常对照组的细胞体积也无统计学差异^[4]。因此, 脊髓损伤后其远端神经元发生TSD是否存在特定的条件和机制, 还有待进一步研究。

1.2 脑损伤后TSD 脑卒中是脑损伤的常见类型之一, 因此脑卒中后也有可能出现下运动神经元TSD。Kuijk等^[5]研究了脑卒中急性期患者上肢肌肉CMAP的变化, 以反映是否存在TSD。其研究结果发现, 最早从脑卒中起病后第4天开始, 就可以出现偏瘫侧上肢肌肉CMAP幅值的降低, 而且CMAP幅值的降低均伴随着患肢运动功能的下降^[5]。但也可能因为脑损伤后偏瘫肌肉废用性萎缩导致的肌容量下降, 而出现CMAP幅值降低。因此Lukacs等^[6]应用针极肌电图对偏瘫患者进行了检测, 果然在其偏瘫侧肢体肌肉发现了失神经电位, 这为脑卒中后下运动神经元TSD提供了进一步支持。有学者认为, 脑卒中后复杂性区域性疼痛综合征(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)也可能是一种TSD。CRPS主要表现为偏瘫侧疼痛、水肿, 以及皮肤温度和颜色的改变。CRPS也曾

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81000851)

收稿日期: 2017-10-10

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉430030

作者简介: 王熠钊(1981-), 男, 主治医师, 研究方向为神经与骨科疾病康复。

通讯作者: 陆敏, lumin.tj@aliyun.com

被称为“肩手综合征”或“脑卒中后交感神经营养不良”。现 CRPS 根据其是否存在周围神经损害分为两型^[7-9]。CRPS-I 型不伴有周围神经的损害,CRPS-II 型伴有周围神经的损害;其中 CRPS-I 型更常见于脑卒中患者,但 CRPS-II 型在中枢神经系统病损中的发生率更高^[7, 10-11]。研究认为 CRPS 在脑卒中患者中的发生率在 12.5%~70% 之间;其发生时间可以在起病后 1~5 个月^[7, 12]。两种类型的 CRPS,都可能是 TSD 的表现,其中 CRPS-I 型仅涉及植物神经,CRPS-II 型还涉及了运动神经。

1.3 TSD 的出现率 上运动神经元损伤后继发的下运动神经元 TSD,并不是绝对出现的。对脑卒中急性期患者的研究发现,虽然有超过一半的患者其患侧肌肉 CMAP 幅值出现了下降,但仍有患者并未出现任何电生理结果的改变^[5]。Lukacs 等^[6]对脑卒中患者进行的针极肌电图检查发现,48 例患者中,仅 24 例出现了失神经电位。Hara 等^[13]的研究中,14 例患者有 10 例现出了偏瘫侧肌肉的失神经电位。Zheng 等^[8]更是发现,仅有约 1/5 的颈型颈椎病患者出现了明显的损伤节段以下脊髓所支配肌肉 MUNE 改变,虽然针极肌电图结果并未发现失神经电位。研究认为 TSD 的出现率可能与上运动神经元或是其轴突损害的严重程度相关,较为严重的脑卒中病情可能更容易继发 TSD^[6]。Hara 等^[13]对急性期和亚急性期的偏瘫患者进行研究,发现 4 例偏瘫程度较轻的患者其偏瘫侧肌肉没有出现失神经电位,而另外 10 位中重度偏瘫患者则检测到了失神经电位^[13]。对运动单位计数的研究也同样表明,偏瘫程度较轻的患者并未出现或仅出现了少量的运动单位丢失^[13]。此外对于 CRPS 的研究表明,其发生率在 12.5%~70% 之间^[7, 12]。在脊髓损伤患者中也有类似的情况。Meent 等^[2]的研究中对脊髓损伤节段以下肢体肌肉的 CMAP 幅值进行了研究;完全性脊髓损伤患者的 CMAP 幅值有 15%~57% 的降低,而不完全性脊髓损伤患者则未出现 CMAP 幅值的降低,他们认为这体现了下运动神经元是否受到了影响。

1.4 TSD 随时间的变化 Kuijk 等^[5]研究了急性期脑卒中患者,最早从起病后第 4 天开始,就可以出现偏瘫侧上肢肌肉 CMAP 幅值的降低。Hara^[13]的研究中,起病后第 2 周可以检测到偏瘫侧肌肉的失神经电位。而在起病后 3~4 个月时,则所有脑卒中患者的偏瘫侧肌肉,都可以被检测到失神经电位^[13]。脊髓损伤患者身上也有类似的现象。Boland 等^[14]研究发现,对于颈髓损伤患者,损伤节段以下的上肢肌肉平均在 16.9d 其刺激-反应曲线阈值到达最高,而下肢肌肉平

均在 11.8d 其阈值到达最高,且仅在下肢肌肉出现了对刺激的不应答。脑卒中后 CRPS,其发生时间可以在起病后 1~5 个月^[7, 12]。TSD 也可能在一段时间后停止进展。Lukacs 等^[6]对脑卒中后偏瘫侧肌肉的针极肌电图检查提示,若病程超过半年,则不能再检测到失神经电位。但 Hara 等^[13]的研究则发现,即使是在起病一年之后,14 例患者中仍有 1 例患者可以被检测到失神经电位;不过 MUNE 结果提示所有患者起病后 3 个月与起病后一年相比,偏瘫侧肌肉运动单位计数并无统计学差异。这可能是因为起病一年后,轴索的变性已经基本完成,同时下运动神经元变性坏死所导致的运动单位计数下降也无可避免。Meent 等^[2]对脊髓损伤患者的研究中,甚至在部分患者起病后 5~12 个月时检测到瘫痪肌肉 CMAP 幅值的增高。虽然 CMAP 幅值也可能受到瘫痪肌肉肌张力增高的影响,但至少说明脊髓前角运动神经元并未出现进行性的变性。

2 TSD 的发生机制

研究表明,下运动神经元与上运动神经元之间的失联,可能会使脊髓内 α 运动神经元的兴奋性降低,最终导致运动神经元的变性^[3]。对脊髓损伤患者瘫痪肌肉的电刺激兴奋性研究表明,其电流强度-兴奋阈值曲线都现出了右移,提示下运动神经元轴突的兴奋性降低;有一些脊髓损伤患者甚至出现了兴奋性的消失;且这种兴奋性降低的程度是与脊髓损伤的严重程度和临床表现的严重程度相平行的^[14-15]。这种轴突兴奋性的改变,可能与轴索结构变化、离子通道结构改变,以及轴索变性都有关系^[15]。然而目前仍没有对 TSD 发生机制的确切描述。现有研究更多地是强调了对下运动神经元继发损害表现的描述与证明,其具体解剖定位、分子机制,以及更进一步的基因调控,都是需要进一步研究的方向。

对脑卒中后 CRPS 的研究则认为,其发生可能是多因素的,与神经炎症反应、血管舒缩功能、有害感觉刺激、病理性的神经重塑等都有关系^[16]。也有研究认为 CRPS 与糖耐量异常有关,是糖尿病的一种肌肉骨骼并发症^[17]。糖化血红蛋白水平与 CRPS 的发生相关,提示合并有糖尿病的脑卒中患者若血糖水平控制差,将会促使 CRPS 发生^[7]。

3 TSD 的诊断与鉴别诊断

TSD 的诊断需要排除诸多情况。一方面 TSD 并非发生于所有中枢神经系统损伤后,另一方面,TSD 的发生也随时间发生变化,这都增加了 TSD 的诊断与

鉴别诊断难度。若 TSD 仅影响运动神经,则其临床表现常常与原发疾病相重叠,例如脑卒中或脊髓损伤患者继发的 TSD 其下运动神经元损害表现常常被其本身的瘫痪症状所掩盖。因此临床上需要及时判断患者是否存在下运动神经元损害的表现,例如肌张力降低、病理征消失、腱反射减弱等。临床诊断 TSD,也提示患者同时存在上运动神经元和下运动神经元的损害,需考虑周围神经损害的恢复,预后较单纯上运动神经元损害差^[18]。

当 TSD 仅影响运动神经时,神经电生理检查是极为重要的鉴别诊断依据。通过运动神经传导与感觉神经传导的比较,患侧肢体与健侧肢体的比较,损害范围的确定等,与神经根病变、格林巴利综合征、运动神经元病等相鉴别^[19-21]。综上,TSD 的诊断需要考虑以下因素:①存在导致上运动神经元损害的原发疾病;②存在下运动神经元损害的临床表现;③排除与上运动神经元损害无关的其它下运动神经元损害或周围神经损害。

4 小结

ATSD 是康复医学临床上较为常见的类型。脊髓损伤和脑损伤后,都可能出现继发的下运动神经元跨突触损害。从发生时间上来说,TSD 可以见于起病后 1 周~1 年。TSD 的发生并非发生于所有中枢神经系统损伤,更常见于较严重的中枢神经系统损伤后,是与上运动神经元或是其轴突损害的严重程度相关的。TSD 的发生机制是多因素的,与脊髓内 α 运动神经元兴奋性降低、神经炎性反应、血管舒缩功能、有害感觉刺激、病理性神经重塑等都有关系。TSD 同时存在上运动神经元和下运动神经元的损害,预后通常较单纯上运动神经元损害差。在康复医学临床中的脊髓损伤、脑损伤等,及时正确的诊断和鉴别 TSD,有利于及时干预和判断预后。

【参考文献】

- [1] Dinkin M. Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017,17(2):16.
- [2] Van De Meent H, Hosman AJ, Hendriks J, et al. Severe degeneration of peripheral motor axons after spinal cord injury: a European multicenter study in 345 patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010,24(7):657-665.
- [3] Zheng C, Zhu Y, Lu F, et al. Trans-synaptic degeneration of motoneurons distal to chronic cervical spinal cord compression in cervical spondylotic myelopathy[J]. *Int J Neurosci*. 2017,127(11):1-8.
- [4] Bjugn R, Nyengaard JR, Rosland JH. Spinal cord transection—no loss of distal ventral horn neurons. Modern stereological techniques reveal no transneuronal changes in the ventral horns of the mouse lumbar spinal cord after thoracic cord transection. [J] *Exp Neurol*. 1997,148(1):179-186.
- [5] van Kuijk AA, Pasman JW, Hendricks HT, et al. Supratentorial ischemic stroke: more than an upper motor neuron disorder[J]. *J Clin Neurophysiol*. 2007,24(6):450-455.
- [6] Lukacs M. Electrophysiological signs of changes in motor units after ischaemic stroke[J]. *Clin Neurophysiol*. 2005,116(7):1566-1570.
- [7] Choi JH, Yu KP, Yoon YS, et al. Relationship Between HbA1c and Complex Regional Pain Syndrome in Stroke Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Ann Rehabil Med*. 2016,40(5):779-785.
- [8] Kalita J, Misra U, Kumar A, et al. Long-term Prednisolone in Post-stroke Complex Regional Pain Syndrome[J]. *Pain Physician*. 2016,19(8):565-574.
- [9] Kocabas H, Levendoglu F, Ozerbil OM, et al. Complex regional pain syndrome in stroke patients[J]. *Int J Rehabil Res*. 2007,30(1):33-38.
- [10] Pertoldi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome[J]. *Eura Medicophys*. 2005,41(4):283-292.
- [11] Dufka FL, Munch T, Dworkin RH, et al. Results availability for analgesic device, complex regional pain syndrome, and post-stroke pain trials: comparing the RReADS, RReACT, and RReMiT databases[J]. *Pain*. 2015,156(1):72-80.
- [12] Daviet JC, Preux PM, Salle JY, et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002,81(1):34-39.
- [13] Hara Y, Masakado Y, Chino N. The physiological functional loss of single thenar motor units in the stroke patients: when does it occur? Does it progress[J]? *Clin Neurophysiol*. 2004,115(1):97-103.
- [14] Boland RA, Lin CS, Engel S, et al. Adaptation of motor function after spinal cord injury: novel insights into spinal shock. [J] *Brain*. 2011,134(Pt 2):495-505.
- [15] Lin CS, Macefield VG, Elam M, et al. Axonal changes in spinal cord injured patients distal to the site of injury[J]. *Brain*. 2007,130(Pt 4):985-994.
- [16] Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome[J]. *Lancet Neurol*. 2011,10(7):637-648.
- [17] Wyatt LH, Ferrance RJ. The musculoskeletal effects of diabetes mellitus[J]. *J Can Chiropr Assoc*. 2006,50(1):43-50.
- [18] O'Donovan KJ. Intrinsic Axonal Growth and the Drive for Regeneration[J]. *Front Neurosci*. 2016,10:486.
- [19] Arcila-Londono X, Lewis RA. Guillain-Barre syndrome. [J] *Semin Neurol*. 2012,32(3):179-186.
- [20] Morris J. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases: An Overview. [J] *Neurodiagn J*. 2015,55(3):180-194.
- [21] Nardone R, Holler Y, Brigo F, et al. The contribution of neurophysiology in the diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy: a review. [J] *Spinal Cord*. 2016,54(10):756-766.