

## 脑卒中后反射性交感神经营养不良的发病机制研究现状

王晓艳<sup>1,2</sup>, 张通<sup>1,2</sup>

[摘要] 脑卒中后反射性交感神经营养不良临床称为肩-手综合征,是偏瘫患者常见的并发症。目前认为,脑卒中后反射性交感神经营养不良的发生发展是多种因素共同作用的结果,包括周围性损伤、交感神经作用、神经源性炎症及中枢神经系统可塑性改变等。

[关键词] 脑卒中;并发症;反射性交感神经营养不良;综述

**Pathogenesis of Post-stroke Reflex Sympathetic Dystrophy (review)** WANG Xiao-yan, ZHANG Tong. Department of Neurorehabilitation, Beijing Charity Hospital, Faculty of Rehabilitation, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100068, China

**Abstract:** Reflex sympathetic dystrophy after stroke, also called shoulder-hand syndrome (SHS), is a common complication of stroke. It is presumed that SHS is consequence of many factors, including periphery injury, effect of sympathetic nerve system, neurogenic inflammation, and plasticity of central nervous system.

**Key words:** stroke; complication; reflex sympathetic dystrophy; review

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)11-0934-02

[本文著录格式] 王晓艳,张通.脑卒中后反射性交感神经营养不良的发病机制研究现状[J].中国康复理论与实践,2006,12(11):934-935.

卒中后反射性交感神经营养不良(reflex sympathetic dystrophy, RSD)临床又称为肩-手综合征(shoulder-hand syndrome, SHS),是偏瘫患者常见的并发症,其发生率在12%~74.1%<sup>[1]</sup>。RSD常发生于卒中后1~6个月,其临床特点包括:疼痛、水肿、自主神经功能障碍、运动失调及营养改变。依据临床表现,RSD可分3期:I期表现为手部肿胀、色泽改变,肩、手部有疼痛性运动障碍;II期表现为肩、手部疼痛性运动障碍减轻,肿胀和色泽改变部分减轻或完全消失,开始出现肌肉萎缩;III期表现为手和肩部呈营养不良性改变,肌肉萎缩明显,关节活动受限,挛缩。在病理生理方面,有证据表明存在中枢神经系统的功能改变和周围炎症过程的参与。交感神经系统在疼痛的持续及患肢的自主神经功能障碍方面起到关键作用。最初的中枢损伤后,轻瘫肢体继发的周围改变被认为对SHS的发生起重要作用<sup>[2]</sup>。但其确切病理生理机制尚不明确<sup>[3]</sup>。目前认为SHS的发生发展是多种因素共同作用的结果,包括周围性损伤、交感神经作用、神经源性炎症及中枢神经系统的改变。

#### 1 周围性损伤

张淑云等通过对SHS危险性分析认为,卒中后病初的弛缓性瘫痪,使患肢长时间不活动及存在不良肢位(如掌屈位),加之肌无力失去“肌泵”作用,使静脉回流受阻,易出现水肿;后来肩关节半脱位继发的肩痛和肩关节活动受限,以及不适当的活动损伤等,更易促成SHS的发生<sup>[4]</sup>。Zyluk等认为,SHS的发展与偏瘫肩的生物力学改变有关。由于肩胛带肌肉瘫痪影响了肩关节的稳定性,导致肱骨头部分脱位;肩关节反复的微创伤可能导致慢性疼痛从而开始异常的发展<sup>[5]</sup>。Wasner等认为,SHS的重要危险因素为肩关节半脱位、肩关节周围肌肉瘫痪、轻度痉挛状态及瘫痪肢体的忽视<sup>[6]</sup>。在一些卒中患者,周围神经损伤可能在SHS全部症状出现后导致疼痛自我强化的恶性循环<sup>[7]</sup>。

另外,Geurts等认为,周围神经损伤及创伤所致的无菌性关节炎是SHS发生的重要原因<sup>[8]</sup>。Braus等对7例偏瘫后RSD患者进行了尸检,发现均有显微镜下出血和炎性肉芽组织浸润,表明均有周围组织损伤。现在人们已认识到,不适当的被动活动致肩关节外伤是引发卒中后SHS的重要原因<sup>[7]</sup>。

#### 2 交感神经作用

交感神经系统是否参与,这个问题可能影响卒中后SHS的治疗,并且有大量的临床和实验研究。交感神经的参与根源于两种临床假设:①SHS临床表现相似于交感介导现象;②阻断肢体的交感输出可以使疼痛缓解。这两种设想都存在疑问。首先,SHS临床表现不是交感神经系统的典型表现;其次阻断交感输出不能完全缓解卒中后SHS<sup>[9]</sup>。交感神经的重要性尚难以确定。有很多证据支持交感神经系统在SHS发病机制中起作用的假说<sup>[10]</sup>。已经证实存在 $\alpha$ 肾上腺素受体上调、肾上腺素受体超敏感及交感传出与传入纤维功能耦合<sup>[11]</sup>。

Geurts等认为,卒中后SHS可能存在自主神经功能失调<sup>[8]</sup>。参与调节躯体组织效应细胞的交感节前神经元投射到交感干的椎旁神经节和支配效应细胞的节后神经元突触。这些节前交感神经元受中枢控制,其方式及每种交感通路如皮肤血管收缩、肌肉血管收缩和出汗神经元的反射放电各有特点,且因支配靶细胞不同而不同<sup>[12-13]</sup>。在正常情况下,交感活动与周围的伤害感受神经元不会发生相互作用<sup>[14-15]</sup>。然而在病理生理条件下情况发生了显著变化<sup>[16]</sup>。动物神经生理和神经解剖实验显示,周围神经损伤可能诱发交感与传入活动的病理耦合。在周围神经末梢,组织损伤致缺血缺氧及炎性介质释放导致痛觉传导纤维对儿茶酚胺敏感性增高;末梢神经损伤使交感神经传出纤维和痛觉传入纤维形成病理性偶联。Baron等认为,交感神经系统并不是机能亢进<sup>[17]</sup>。对RSD患者交感神经纤维进行微小神经照相技术研究,发现是正常的。事实上,不仅周围血管收缩反应受损,而且受累部分血流中的儿茶酚胺类物质浓度降低,这可能提示交感神经系统的活动低下。交感神经失神经超敏感可能是导致和解释皮肤和血管中 $\alpha$ 肾上腺素受体密度的增加及患肢皮温低的原因。

作者单位:1.首都医科大学康复医学院,北京市100068;2.北京博爱医院,北京市100068。作者简介:王晓艳(1977-),女,山东滕州市人,硕士研究生,医师,主要研究方向:神经康复。通讯作者:张通。

### 3 神经源性炎症

卒中后患手不良肢位(掌屈位)可阻断大部分静脉回流,造成神经末梢缺血缺氧及炎性介质释放。SHS的早期发病机制被认为与周围炎性过程有关。然而,这些炎性反应的确切启动及维持机制仍不清楚。Pertoldi等认为,卒中后 SHS中存在过度的炎症反应,在初级传入神经纤维周围的炎性液中已经发现有多种化学介质存在;这可以通过不同方式诱发传入纤维超兴奋(周围敏感化);推测在 SHS早期,水肿、血管舒张及多汗的基础上存在局部的神经源性炎<sup>[3]</sup>。在交感神经病理改变作用下,神经冲动一面向脊髓上行传导使痛觉传入增强;同时逆向末梢传导并释放神经肽使局部血管扩张及通透性增高;可能由这些炎性液体外渗,使致敏的周围伤害感受器产生疼痛及各种感觉障碍<sup>[18]</sup>。Watkins等认为,促炎症细胞因子的释放与神经元和神经胶质活动相适应,这可能是 SHS交感神经系统异常调节与炎症免疫反应的一种联系<sup>[19-20]</sup>。正是上述原因使得这种周围性炎症持续存在。另一方面,皮质类固醇治疗卒中后 SHS可明显减轻其炎症症状,也说明了炎症成分在该综合征的发生发展中发挥作用。

### 4 中枢神经系统作用

RSD最常影响周围,尤其是远端。手或足经常发生皮肤颜色改变。然而,这种改变可以向临近部位或更大范围扩展,常常不符合单一周围神经或神经根的分布。这些临床特征说明,即使为周围刺激,有时也会继发脊髓水平的中枢改变。并且血管收缩活动常涉及脊髓以上的水平。Zyluk等认为,中枢神经系统特别是初级躯体感觉皮层的重组是另外一个重要因素<sup>[5]</sup>。Baron等认为,卒中后 SHS患者的病理改变发生在对有害刺激、触觉刺激及热信息的处理系统,交感支配的脉管系统、汗腺及其他可能的靶腺及躯体感觉系统,表明了这些系统代表中枢的改变<sup>[21]</sup>。除了周围伤害感受器的敏感化,有证据表明在脊髓存在中枢敏感化。脊髓的兴奋性增加可能是由 C类感觉纤维的激活作用产生<sup>[22-23]</sup>。重复的传输致敏改变了背侧角的伤害感受性和非伤害感受性信息的编码。异常性疼痛即由正常无痛刺激产生的疼痛经历,是脊髓的广泛动力区神经元(wide dynamic range, WDR)敏感化的结果。WDR神经元是多重感受神经元,它可以接受来自皮肤和内脏的低阈值和高阈值的传入信息。WDR神经元的兴奋性延长使得这些神经元对随后的所有传入信息都比较敏感<sup>[24]</sup>。此外,脑干网状结构下行性抑制系统对躯干投射系各水平均有抑制作用,神经损伤后,这种紧张性抑制作用减弱,长时间疼痛在躯体感觉系统内留下“记忆痕迹”使疼痛敏感性增高。中枢敏感化导致刺激阈值降低和暂时的反应方式的改变,以致一个短暂的刺激可以诱发持续的爆发活动。另外,脊髓中 P物质释放致前角细胞长时间去极化和皮层电位变化等可以解释 RSD影响患肢乃至健肢运动功能恢复的现象<sup>[18]</sup>。

Janig从系统水平出发,提出感觉、自主神经及中枢不同水平运动成分间的异常结合可能是 RSD一个原因。依照这一观点,发生于周围的初始创伤触发感觉、运动及交感神经系统中枢表现的改变,这一改变反映了在 RSD患者观察到的各自输出系统的改变。接着与免疫、内分泌及血管系统的相互作用可能导致 CNS的长期反应性改变,从而产生疾病的慢性症状<sup>[2]</sup>。当然,这有待实验证实。

### [参考文献]

- [1] 张皓.肩手综合征[J].中国康复理论与实践,2002,8(1):62-63.
- [2] Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system[J]. Clin Auton Res, 2002,12:150-164.
- [3] Pertoldi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome[J]. S Eura Medicophys, 2005, 41(4): 283-292.
- [4] 张淑云,张通,陈立嘉,等.脑卒中后肩手综合征的危险因素分析[J].中华神经科杂志,2004,37(1):998-999.
- [5] Zyluk A, Zyluk B. Shoulder-hand syndrome in patients after stroke[J]. Neurol Neurochir Pol, 1999, 33(1): 131-142.
- [6] Wasner G, Schattschneider J, Binder A, et al. Complex regional pain syndrome diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy[J]. Spinal Cord, 2003, 41: 61-75.
- [7] Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial[J]. Ann Neurol, 1994, 36: 728-733.
- [8] Geurts AC, Visschers BA, van Limbeek J, et al. Systematic review of aetiology and treatment of post-stroke hand oedema and shoulder-hand syndrome[J]. Scand J Rehabil Med, 2000, 32(1): 4-10.
- [9] Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71: 291-295.
- [10] Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? [J]. Lancet Neurol, 2003, 2: 687-697.
- [11] Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy) [J]. Anesthesiology, 2002, 96: 1254-1260.
- [12] Janig W, McLachlan EM. Neurobiology of the autonomic nervous system [M]. // Mathias CJ, Bannister Sir R. Autonomic Failure - a Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1999: 3-15.
- [13] Janig W, Habler HJ. Organization of the autonomic nervous system: structure and function [M]. // Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of Clinical Neurology - The Autonomic Nervous System, Part I: Normal Functions. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1999: 1-52.
- [14] Janig W, Koltzenburg M. Sympathetic reflex activity and neuro effector transmission change after chronic nerve lesions [C]. // Bond MR, Charlton EJ, Woolf CJ. Proceedings of the VIth World Congress on Pain. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991: 365-371.
- [15] Baron R, Wasner G, Bergstedt R, et al. Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation[J]. Neurology, 1999, 52: 923-932.
- [16] Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma[J]. Prog Brain Res, 1996, 113: 161-184.
- [17] Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? [J]. Muscle Nerve, 1999, 22: 678-695.
- [18] 徐希娴.复杂的局部疼痛综合征的发病机制[J].中国药物与临床,2003,3(1):42-44.
- [19] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain[J]. Pain, 2001, 93: 201-205.
- [20] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain[J]. Trends Neurosci, 2001, 24: 450-455.
- [21] Baron R, Fields HL, Wilfrid. National Institutes of Health Workshop. Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndromes-State-of-the-Science[J]. Anesth Analg, 2002, 95: 1812-1816.
- [22] Woolf CJ, Shortland P, Sivilotti LG. Sensitization of high mechanor threshold superficial dorsal horn and flexor motor neurones following chemosensitive primary afferent activation[J]. Pain, 1994, 58: 141-155.
- [23] Thompson SWN, Woolf CJ, Sivilotti LG. Small caliber afferents produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary a-fibres in the neonatal rat spinal cord in vitro[J]. J Neurophysiol, 1993, 69: 2116-2128.
- [24] Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains[J]. Pain, 1986, 24: 297-311.

(收稿日期:2006-07-15)