

# Study on the Relationship between the Increased Muscle Tone of Stroke and the Level of Dopamine Neurotransmitter

Xiaoyu Zhang<sup>1,2,3</sup>, Fan Yang<sup>1,2,3</sup>, Jun Zhao<sup>1,2,4</sup>, Hongyu Chu<sup>1,2,3</sup>, Liping Lu<sup>1,2,3</sup>, Dechun Sang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Capital Medical University College of Rehabilitation, Beijing

<sup>2</sup>General Rehabilitation Department, Beijing Charity Hospital of China Rehabilitation Research Center, Beijing

<sup>3</sup>Capital Medical University Comprehensive Rehabilitation, Beijing

<sup>4</sup>Capital University of Medical Sciences, Beijing

Email: \*zhxy.science@126.com

Received: Jul. 13<sup>th</sup>, 2017; accepted: Jul. 27<sup>th</sup>, 2017; published: Aug. 3<sup>rd</sup>, 2017

## Abstract

**Objective:** To explore and analyze the changes of dopamine level after stroke patients presenting dystonia and the correlation between them. **Methods:** 59 stroke patients with dystonia of level II or above who were treated in our hospital from January 2015 to January 2016 were included in observation group, and 59 stroke patients with dystonia below level II were included in control group, and both of the two groups of patients were treated for rehabilitation. Head magnetic resonance-spectroscopy was used to examine the neurotransmitters like dopamine (DA) and acetylcholine (Cho) and the brain metabolites like N-acetyl aspartic acid (NAA), lactic acid (Lac) and the changes of these indicators were observed and analyzed. **Results:** Compared to the control group, the content of DA in the observation group was significantly increased, and the peak values of Cho and NAA were significantly decreased and the content of Lac was significantly increased; there was statistical significance in the difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of neurotransmitter and brain metabolites of dystonia patients were imbalanced, which suggested that there was certain correlation with dystonia, providing an important basis for clinical research on the treatment and prognosis of stroke patients.

## Keywords

Stroke, Dystonia, Dopamine, Neurotransmitter

# 脑卒中肌张力增高与多巴胺神经递质水平关系的研究

张晓钰<sup>1,2,3</sup>, 杨帆<sup>1,2,3</sup>, 赵军<sup>1,2,4</sup>, 褚宏宇<sup>1,2,3</sup>, 卢利萍<sup>1,2,3</sup>, 桑德春<sup>1,2\*</sup>

\*通讯作者。

**文章引用:** 张晓钰, 杨帆, 赵军, 褚宏宇, 卢利萍, 桑德春. 脑卒中肌张力增高与多巴胺神经递质水平关系的研究[J]. 国际神经精神科学杂志, 2017, 6(3): 32-38. DOI: 10.12677/ijpn.2017.63006

<sup>1</sup>首都医科大学康复医学院, 北京  
<sup>2</sup>中国康复研究中心北京博爱医院, 北京  
<sup>3</sup>首都医科大学综合康复科, 北京  
<sup>4</sup>首都医科大学影像科, 北京  
Email: \*zhxy.science@126.com

收稿日期: 2017年7月13日; 录用日期: 2017年7月27日; 发布日期: 2017年8月3日

## 摘要

**目的:** 探究分析脑卒中患者出现肌张力障碍后, 体内多巴胺递质水平的变化以及两者之间的相关性。**方法:** 选取2015年1月至2016年1月期间在我院收治的脑卒中后肌张力障碍在II级以上患者59例作为观察组, 59例脑卒中后肌张力在II级以下患者作为对照组, 并对两组患者进行康复治疗。使用头颅磁共振波谱分析对研究对象神经递质多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Cho)以及脑部代谢产物如N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、乳酸(Lac)等指标进行检测, 分析观察其指标变化水平。**结果:** 观察组DA的含量与对照组相比显著升高, Cho、NAA的峰值显著降低, Lac的含量显著升高, 且两组之间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 肌张力障碍患者脑部的神经递质水平和代谢产物存在失衡, 提示其与肌张力障碍有一定的相关性, 可为临床脑卒中患者的治疗及预后提供重要的临床研究基础。

## 关键词

脑卒中, 肌张力障碍, 多巴胺递质, 神经递质

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

继慢性心脑血管疾病和肿瘤之后, 脑卒中已经成为人类健康危机和死亡的重要因素之一, 也是死亡率增加的又一大主要原因[1], 现有研究表明, 脑卒中是导致继发性肌张力障碍的首要因素; 而继发性肌张力障碍则会导致长期的运动障碍[2]。目前的研究着重于如何使用药物改善患者的运动障碍, 而忽略患者本身体内的生物物质水平的改变对此病的影响。因此, 本文在现研究背景下, 探讨分析脑中风患者颅内神经递质和脑部代谢产物与其肌张力障碍的相关性, 以期通过对缺血性疾病患者的颅内神经递质和脑部代谢产物的含量变化的测定, 为脑卒中的预防治疗和临床药物的研发以及临床用药方案提供新的方向和重要参考。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

选取2015年1月至2016年1月期间在我院收治的脑卒中患者肌张力障碍在II级以上者59例作为观察组, 59例脑卒中后肌张力在II级以下者作为对照组。其中观察组男35例, 女24例, 平均年龄( $57.2 \pm 3.9$ )岁, 平均病程为( $45 \pm 5.9$ )天; 对照组男38例, 女21例, 平均年龄( $59.1 \pm 2.5$ )岁。两组的一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.1.1. 纳入标准[3] [4] [5]

① 初次脑卒中患者；无心脑血管手术史；无精神疾病或其他代谢性疾病；② 发病时间 2~3 个月；③ 脑梗死发生部位在放射冠、基底核或内囊等，病变累及白质；④ 初次、单侧发病，可维持坐位平衡，上肢功能障碍；⑤ 无 MRI 检查禁忌症，生命体征平稳，能完成相应检查且图像质量较好；⑥ 患者及其家属签署知情同意书。

### 2.1.2. 排除标准[3] [4] [5]

① 患者意识障碍，不能配合检查；② 有帕金森病的患者；③ 有焦虑抑郁症的患者；④ 有 MRI 禁忌症，不能配合检查；⑤ 双侧脑梗死、椎基底动脉系统脑梗死，梗死病灶累及灰质；⑥ 有颅脑外伤病史；⑦ 有明显的意识、认知功能障碍，拒绝签署知情同意书及中途退出者；⑧ 有其他严重疾病，依从性较差无法完成研究者。

## 2.2. 研究方法

### 2.2.1. 康复治疗方案

两组的康复治疗方案包括穴位电针治疗和康复训练。

穴位电针治疗：患者平卧，每次选用上下肢两组穴位(上肢：肩髃、曲池、手三里、外关、合谷；下肢：环跳、风市、阳陵泉、足三里、丰隆)使用消毒针和 3 寸毫针刺入，病人有针刺感后，连接 6085-A 电针机调节疏密波，频率为 2~5 赫兹，强度以病人耐受为宜，每次 30 分钟，各穴位交替使用，每日一次，10 次为 1 疗程，治疗时间 3 个月。

康复训练：对于偏瘫肢体关节，由上肢到下肢做无痛范围内的被动活动及主动辅助活动，重点进行肩关节的屈伸，肘关节屈伸，前臂的旋转，腕关节的掌屈、背伸，掌指关节的伸屈运动；下肢关节的屈膝、伸膝屈髋、踝关节背屈、足跟的牵拉以及足趾伸屈运动。幅度由小到大，由健侧到患侧，由大关节到小关节循序渐进，每日三次，每次 30 分钟，治疗时间 3 个月。

### 2.2.2. 指标检测方法

所有患者进行常规横断、冠状、矢状位的磁共振检查(Achieva 1ST MRI 磁共振扫描仪，荷兰 PHILIPS 公司；标准发射/接收头线圈)。采用  $^1\text{H-MRS}$  (成像参数：TR/TE = 2000/1288 ms，层厚 = 1 mm，矩阵 = 512 × 512)，激励水抑制法采集信号，在观察组患处中心和对照组相对应的部位选定 1 cm 大小的面积区域。使用二维多体素方法进行取样，经磁共振波谱扫描后，使用专业软件包进行常规处理，对两组的数据进行采集，计算出多巴胺、N-乙酰天门冬氨酸、乙酰胆碱和乳酸谱线下面积。

## 2.3. 评价标准

所有患者依据改良 Ashworth 分级量表法[6]进行肌张力分级评价。可将肌张力分为 6 个等级：0 级、I 级、I+级、II 级、III 级、IV 级；分别对应于正常肌张力；肌张力轻度增加：受累部分被动屈伸时，在关节活动范围之末时呈现最小的阻力，或出现突然卡住和突然放松；肌张力轻度增加，在关节活动范围 50%之末时出现最小阻力或突然出现的卡住和放松；肌张力较明显地增加，关节活动范围的大部分肌张力均较明显地增加，但受累部分仍能较容易地被动活动；肌张力严重增加，被动活动困难；挛缩，受累部位被动屈伸时呈现僵直状态，不能活动(表 1)。

## 2.4. 统计学方法

应用 SPSS 19.0 数据分析软件统计分析处理，计量资料( $\bar{x} \pm S$ )使用  $t$  检验进行比较； $P < 0.05$  时，差异有统计学意义。

### 3. 结果

观察组 DA 的含量和对照组相比显著升高, Cho 峰值显著降低, Lac 的含量显著升高, 且两组之间的差异有显著统计学意义,  $P < 0.05$ , 具体峰值差异见; 康复治疗前, 观察组的 NAA 值( $1.66 \pm 0.11$ )明显低于对照组 NAA 值( $2.43 \pm 0.27$ ), 两者差异有显著统计学意义,  $P < 0.05$ ; 但治疗前后, 对照组的 NAA 值的无明显变化, 对照组变化显著( $P < 0.05$ ), 详见表 2。

### 4. 讨论

临床上, 将主动肌与拮抗肌收缩不协调或过度收缩引起的以肌张力异常的动作和姿势为特征的运动障碍综合征称为肌张力障碍, 其主要特点是不自主性和持续性[7]。现有研究表明, 目前许多疾病的发生往往是由于体内的化学物质的代谢改变而致。磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)是一种新型的、唯一的、无创性的探测活体组织的活血物质含量的技术, 它对患者体内物质代谢水平的改变有很高的潜在敏感性, 因此, 使用 MRS 可提前获取相关信息并为疾病的临床早期检测提供信息[8]。与常规磁共振(MRI)不同的是, MRS 对病理生理的研究是通过对体内生化指标的检测完成的, 且神经细胞的生长分化、脑部能量的代谢以及髓鞘细胞分化瓦解过程中物质的变化都能够在磁共振波谱的谱图中分析得到[9]; 而磁共振尽管和 MRS 有一致的物理学基础, 但是 MRI 对人体软组织的病理生理改变有较高的特异性和敏感性。

**Table 1.** Comparison of muscle tension grading table

**表 1.** 肌张力分级比较表

肌张力等级	0	I	I+	II	III	IV
观察组治疗前	0 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	4	9 <sup>#</sup>	25	21 <sup>#</sup>
观察组治疗后	0 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	5 <sup>*#</sup>	22 <sup>*#</sup>	21	11 <sup>*#</sup>
T 值			0.82	3.78	2.54	2.61
对照组治疗前	16	35	8		0	0
对照组治疗后	18	34	7		0	0
T 值	1.01		0.89			

**Table 2.** Observation group and control group NAA content analysis and comparison

**表 2.** 观察组与对照组 NAA 含量的分析比较

组别	例数	NAA	NAA/Cho
观察组	59		
治疗前		$1.66 \pm 0.11^{\#}$	$1.43 \pm 0.23^{\#}$
治疗后		$1.98 \pm 0.23^{*#}$	$1.68 \pm 0.21^{*#}$
t	-	3.11	2.47
对照组	59		
治疗前		$2.39 \pm 0.32$	$1.78 \pm 0.27$
治疗后		$2.43 \pm 0.27$	$1.81 \pm 0.19$
t	-	1.26	1.31

注: \*表示各组治疗前后  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>表示两组相比  $P < 0.05$ 。

由神经末梢分泌，在化学突触传递中扮演信使角色的特异性化学物质，我们称之为神经递质。神经递质完成信息的传递是通过与神经细胞或效应细胞膜上的受体，将信息依次传递到下一细胞，从而完成信息的传递过程。目前我们常把中枢神经递质分为以下几类：乙酰胆碱、氨基酸类、肽类和单胺类以及其他[10][11]。

多巴胺(DA)是脑内最为重要的单胺类神经递质之一，在缺血性脑卒中发生时有一定的神经毒性作用[12]。研究首次证实，多巴胺在脑缺血再灌注损伤的发生过程中有重要作用后，人们对多巴胺的作用机制也日渐关注，并成为热议话题。截至目前，在缺血性脑损伤再灌注患者恢复期间的多巴胺及其代谢产物的作用机制各研究者的结论仍是多样的，并无统一意见[13]。而在大量的研究中，研究者通过对缺血性脑卒中患者的多巴胺细胞外液含量进行测定发现，其水平显著升高；且发现多巴胺可能具有以下作用：1)兴奋毒性；2)使自由基的生成速度加快，导致神经细胞的氧化损伤；3)使细胞内钙离子的聚集浓度增加，致使肌张力出现异常等。同时，脑内微透析法研究也表明，脑供血不足的患者中，多巴胺和兴奋性氨基酸类神经递质在纹状体和海马体的浓度增大，形成大量积聚现象[14][15]。

代谢产物的含量检测发现，由缺血而致的多巴胺在神经细胞内的氧化代谢紊乱和脑部多巴胺的代谢紊乱，都会导致细胞外液中多巴胺的代谢产物含量增加；而多巴胺的代谢产物多为酸性代谢物，这些酸性垃圾的积聚会导致氧自由基生成加速，最终结果会导致神经细胞的严重损伤甚至是相关功能障碍[16]。有研究表明，学习记忆以及认知功能障碍与多巴胺递质活动异常有关[17]。而电针治疗可减少多巴胺释放[18]，降低脑内多巴胺含量，从而发挥对脑部神经细胞的保护作用。而另外一些研究者则认为，在出现脑部供血不足后，DA的含量有所降低，且此时给予多巴胺的药物可加快局部脑损伤的功能恢复。因此，有学者进行药物治疗和理疗相结合的研究表明，多巴胺类药物与理疗电针联合治疗的方法，对改善脑卒中后患者的运动功能尤其是精细动作的恢复有显著作用。在此方面，我们可以认为多巴胺具有一定的神经保护作用，且在促进神经功能的恢复时有重要作用[19][20]。

N-乙酰天门冬氨酸(NAA)在哺乳动物神经系统中广泛存在，并且几乎所有的NAA均存在于神经元内，因此，目前常用NAA作为反映神经元功能的特异性内标物质[21]。在正常成人体内，NAA/Cr值很高，N-乙酰天门冬氨酸(NAA)含量的下降则提示神经细胞的缺失和损伤。乙酰胆碱(Cho)和肌酸(Cr)可在神经细胞和神经胶质细胞内均有存在，但是研究表明，乙酰胆碱和肌酸在神经胶质细胞如星形胶质和少突胶质细胞中的含量明显高于其在神经细胞中的含量，因此乙酰胆碱和肌酸的含量上升则提示着神经胶质发生异常增生。在临床指标运用时，一般将NAA/(Cho + Cr)值常作为反映神经元功能的指标[22]，因此，无论是N-乙酰天门冬氨酸含量降低或是乙酰胆碱、肌酸的含量增加，都会导致NAA/(Cho + Cr)值降低，而NAA/(Cho + Cr)值降低的程度越大，则表明神经细胞损伤的程度越大。

乳酸为呼吸链进行无氧呼吸的代谢产物，其水平可反应组织的缺氧状态。在一般的新陈代谢和运动中乳酸不断被产生，但是其浓度一般不会上升，只有在乳酸产生过程加快、乳酸无法被及时运走时其浓度才会提高。乳酸运输速度由一系列因素影响，其中包括单羧基转运体、乳酸脱氢酶的浓度和异构体形式、组织的氧化能力[23]。因此乳酸的浓度可提示患者的脑部血流和供氧状态，且乳酸作为一种酸性代谢产物，在脑部积聚时会加快氧自由基的生成速度，对脑部神经造成损伤[24]。

本研究表明，康复治疗前，观察组的NAA值( $1.66 \pm 0.11$ )明显低于对照组NAA值( $2.43 \pm 0.27$ )，两者差异有显著统计学意义， $P < 0.05$ ；但治疗前后，对照组的NAA值无明显变化，而观察组则变化显著( $P < 0.05$ )。NAA作为反映神经元功能的内标物，此结果提示，在出现肌张力障碍的脑卒中患者其本身的脑部神经细胞已经出现严重的缺失和损伤；观察组DA的含量和对照组相比显著升高，这提示机体对本身的机能丧失有一定的自我调节作用，但是此作用可能非常微小；当此调节过度时，会加重本身的功能障碍。而本研究中，脑部代谢产物乳酸的水平也显著增加，这说明脑卒中患者的脑部供血供氧不佳。



本研究提示,对于脑卒中中运动障碍的治疗可以着手于降低神经递质水平、增加患者脑部供氧供血等方面。此外,我们在研究中还发现,发生脑卒中患者的肌张力分级集中在 2~4 级,活动基本均受到限制,这提示脑卒中患者的脑部代谢产物和本身生化物质水平的失衡导致的患者的神经中枢受损,在很大程度上抑制了患者对运动神经的支配,从而导致运动障碍。

综上所述,脑卒中后继发肌张力障碍的患者颅内 NAA 水平显著降低,多巴胺和乳酸水平升高;经康复治疗后,NAA 水平有所升高,且肌张力障碍情况有所改善,这说明神经递质水平和脑部代谢产物失衡与患者肌张力障碍具有一定的相关性,本研究可为脑卒中后继发肌张力障碍患者的临床治疗以及发病前的防治提供一定的参考意义。

## 基金项目

财政部课题,编号 2015CZ-25。

## 参考文献 (References)

- [1] 徐希平. 心脑血管疾病药物研发的思考与对策[J]. 药学进展, 2016(2): 81-82.
- [2] 郭钢花, 张秋珍, 李哲. 继发性肌张力障碍研究及治疗进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(2): 192-195.
- [3] 吴旋, 陈云欢, 林恒山, 等. 心脑血管危险因素与气虚血瘀证脑卒中患者脑梗死面积及其认知功能障碍的关联性分析[J]. 中国医学创新, 2016, 13(8): 5-8.
- [4] 许绍忠, 李冬青, 高文静, 等. 代谢综合征与心脑血管疾病相关性研究[J]. 中国基层医药, 2015(13): 1950-1952.
- [5] 马国胜, 张东, 彭彩丽. 多因素 Logistic 分析对急性重症脑血管病患者死亡风险的预测[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014(11): 38-41.
- [6] Blackburn, M., Van, V.P. and Mockett, S.P. (2002) Reliability of Measurements Obtained with the Modified Ashworth Scale in the Lower Extremities of People with Stroke. *Journal of Physical Therapy*, **82**, 25-34. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.1.25>
- [7] 张环, 罗曙光. 原发性肌张力障碍相关基因的研究现状[J]. 临床神经病学杂志, 2015(03): 234-235.
- [8] 马周鹏, 朱建忠, 程玉卉, 等. 磁共振成像技术对急性缺血性脑血管病的诊断进展[J]. 中华现代内科学杂志, 2015, 5(1): 16-18.
- [9] Lee, C.C., Wintermark, M., Xu, Z., et al. (2014) Application of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging to Predict the Intracranial Metastatic Tumor Response to Gamma Knife Radiosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, **118**, 351-361. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1439-9>
- [10] 朱雨岚, 王迪, 刘文娟. 15-LOX/15-HETE 对 Kv 通道的抑制在缺氧诱导的脑动脉收缩中的作用[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(8): 654-659.
- [11] Li, L., Chen, X., Ren, H., et al. (2011) Dynamic Mathematical Models of Batch Experiments and Fed-Batch Cultures for Cyclic Adenosine Monophosphate Production by *Arthrobacter*. A302. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, **27**, 2379-2385. <https://doi.org/10.1007/s11274-011-0707-5>
- [12] Qin, X. and Huo, Y. (2016) H-Type Hypertension, Stroke and Diabetes in China: Opportunities for Primary Prevention. *Journal of Diabetes*, **8**, 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>
- [13] 俞茹云, 林莉莉, 林彬. 多巴胺调控 CART 对缺血性脑卒中中的保护作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015(9): 1221-1224.
- [14] 杨军岭, 杨侠. 大蒜素对 6-羟多巴胺所致 PC12 细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2015(3): 208-212.
- [15] 张潇, 赵钢. 微透析在缺血性卒中疾病研究中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(3): 235-239.
- [16] 李倩, 黄迎华, 刘曜纶, 等. 针刺对应激性胃黏膜损伤大鼠睡眠时间及其纹状体中五羟色胺, 多巴胺含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 48-51.
- [17] Andre, M.A. and Manahan-Vaughan, D. (2016) Involvement of Dopamine D1/D5 and D2 Receptors in Context-Dependent Extinction Learning and Memory Reinstatement. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **372**, 1-11.
- [18] Xu, M.S., Ge, L.B. and Xu, J. (2008) A Dynamic Study of the Effect of Electroacupuncture on Dopamine in the Stria-

tum for Rats with Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, **6**, 295-297.  
<https://doi.org/10.1007/s11726-008-0295-6>

- [19] 张卫霞. 卡比多巴-左旋多巴控释片治疗帕金森病合并睡眠障碍患者的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 39(21): 127-128.
- [20] 万朋, 金清华. 多巴胺及其受体在中枢神经系统的作用研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(1): 169-172.
- [21] Wang, H., Li, Y., Jiang, N., *et al.* (2013) Protective Effect of Oxysophoridine on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Neural Regeneration Research*, **8**, 1349-1359.
- [22] 于同刚, 吴丽琼, 戴嘉中, 等. MRS 在星形细胞肿瘤术后放疗中的价值: Cho/Cr 的变化及意义[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2015, 21(02): 101-104.
- [23] 刘华, 郑沁, 曾婷婷, 等. 动态监测血清乳酸脱氢酶水平在急性白血病中的临床意义研究[J]. 检验医学, 2014, 29(6): 622-627.
- [24] 清水一紀, 石川恵理, 福田哲也. 血糖, 尿糖, 血中・尿中ケトン体, 血中乳酸, 血中ビルビン酸 (最新臨床糖尿病学(上)糖尿病学の最新動向)—(糖尿病の検査・診断法)[J]. 日本臨床, 2012, 70(3): 433-437.

**期刊投稿者将享受如下服务:**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [ijpn@hanspub.org](mailto:ijpn@hanspub.org)