

注射用A型肉毒毒素改善亚急性期和恢复期脑卒中患者肌肉痉挛和活动功能效果的比较

贾存玮 谢峥 赵波

【摘要】 **目的** 评价注射用A型肉毒毒素改善脑卒中亚急性期和恢复期肌肉痉挛和活动功能的效果比较。**方法** 选择2013年6月~2016年1月在我院就诊的脑卒中患者86例,根据病史长短分为亚急性期组(<1个月)37例和恢复期组(\geq 1个月)49例,均接受肉毒毒素200 U肌肉注射,疗程4周,评价治疗后改良Ashworth量表(MAS)、改良Tardieu量表(MTS)、徒手肌力检查法(MMT)、被动关节活动度(PROM)、Barthel指数和Fugl-Meyer量表。**结果** 所有患者均顺利接受治疗,两组随访时间分别为26(22~30)d和29(24~31)d,组间比较差异无统计学意义($Z=1.332, P=0.307$);亚急性期组治疗后肘部、腕部MAS评分较治疗前改善($P<0.05$),而恢复期组MAS无明显差异($P>0.05$),亚急性期组均优于恢复期组($P<0.05$);亚急性期组治疗后肘部R1、D和腕部R1、R2均有改善($P<0.05$),恢复期组治疗后MTS中肘部R1、D和腕部R1较治疗前改善($P<0.05$),亚急性期组腕部R1、R2优于恢复期组($P<0.05$);亚急性期组治疗后MMT肘部外展较治疗前改善($P<0.05$),其他指标无改善;亚急性期组PROM腕部外展、腕部活动度较治疗前改善($P<0.05$),恢复期组各指标治疗后无明显改善($P>0.05$),亚急性组腕部外展优于恢复期组($P<0.05$);亚急性期组Barthel指数、Fugl-Meyer和恢复期Fugl-Meyer较治疗前升高($P<0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 肉毒毒素能改善脑卒中亚急性期和恢复期肌肉痉挛和功能,但亚急性期治疗效果更明显。

【关键词】 卒中; A型肉毒毒素; 恢复期; 亚急性期; 肌肉痉挛

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.010

Comparison of injectable botulinum toxin type A on muscle spasm and motor function in patients with subacute and convalescent stroke JIA Cun-wei, XIE Zheng, ZHAO Bo. Department of Neurology, Lanzhou General Hospital Anning Branch, PLA, Lanzhou 730070, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of injectable botulinum toxin type A on muscle spasms and motor function in subacute and convalescent stroke patients. **Methods** From June 2013 to January 2016, 86 stroke patients were included in this study. They were divided into subacute group (<1 month, $n=37$) and convalescent group (\geq 1 month, $n=49$) according to the length of disease history. Modified Ashworth Scale (MAS), Modified Tardieu Scale (MTS), Manual Muscle Test (MMT), Passive Range of Motion (PROM), Barthel index and Fugl-Meyer scale were evaluated after intramuscular injection of 200 U botulinum toxin for 4 weeks. **Results** All patients were successfully treated. The follow-up time was 26 d (22~30 d) and 29 d (24~31 d) separately, with no significant differences ($Z=1.332, P=0.307$). The MAS scores of subacute group in elbow and wrist were improved after treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference in convalescent group ($P>0.05$). Subacute group was significantly superior to convalescent group ($P<0.05$). The elbow R1, D and wrist R1 after treatment in subacute group were improved ($P<0.05$). Elbow R1, D and wrists R1 of MTS in convalescent group were improved after treatment ($P<0.05$). Wrist R1, R2 of subacute group were significantly superior to convalescent group ($P<0.05$). In the subacute group, the PROM abduction and activity of the wrist were improved ($P<0.05$). There was no significant improvement in convalescent group after treatment. The recovery of the wrist in subacute group was better than that in convalescent group ($P<0.05$). The Barthel index, Fugl-Meyer in subacute group and Fugl-Meyer of convalescent group were higher after treatment. But there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Botulinum toxin can ameliorate the spasticity and function in patients with subacute and convalescent stage of stroke, but the effect for subacute stage is more obvious.

【Key words】 Stroke; Botulinum toxin, type A; Convalescence; Subacute stage; Muscle spasm

作者单位: 730070 中国人民解放军兰州总医院安宁分院神经内科(贾存玮、赵波), 皮肤科(谢峥)

通讯作者: 赵波 Email: Drzhaobo1979@163.com

肌肉痉挛是脑卒中常见并发症,主要限制患者的日常活动并引起相关功能紊乱,约19%的患者在脑卒中后3个月内出现,20%的患者在18个月后发生^[1]。国内外大量研究已经证实肉毒毒素能有效提高改良Ashworth量表(Modified Ashworth Scale, MAS)评分,但无法改善Barthel指数、改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分等活动功能指标^[2],Foley等^[3]认为主要原因是目前的研究都以恢复期患者为主,其认为亚急性期使用肉毒毒素可以预防软组织挛缩导致的痉挛。Hesse等^[4]和Rosales等^[5]的研究均表明亚急性期使用肉毒毒素取得良好的临床疗效,但亚急性期和恢复期疗效的直接比较目前尚未见临床报道。为进一步明确亚急性期和恢复期使用肉毒毒素对脑卒中肌肉痉挛的治疗效果,本研究选取部分患者进行对比分析,为临床合理用药提供更充分的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年6月~2016年1月在中国人民解放军兰州总医院安宁分院就诊的脑卒中患者。入选标准:(1)年龄40~70周岁,性别不限;(2)临床症状、特征和影像学诊断为脑出血或脑梗死,病史在2周~6个月;(3)患侧上肢肘部或腕部有肌肉痉挛症状(MAS \geq 1+);(4)了解研究内容并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)伴四肢瘫痪的脑卒中;(2)上肢骨折或骨折病史;(3)入组前3个月接受过肉毒毒素注射治疗;(4)接受过上肢神经阻滞、鞘内注射或手术治疗肌肉痉挛;(5)对肉毒毒素或辅料过敏者;(6)伴严重心、肝、肾疾病或重症肌无力等神经肌肉接头疾病者。符合入组标准患者86例,根据发病时间分为亚急性期组(<1个月)37例和恢复期组(\geq 1个月)49例^[6],两组一般资料见表1,结果显示年龄、性别、疾病诊断、病变部位及合并疾病组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但亚急性期组病史较恢复期组短($P < 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受肉毒毒素(商品名:保妥适,爱尔兰 Allergan Pharmaceuticals Ireland 生产,100 U/支,注册号S20120067)200 U,2 ml生理盐水溶解后肌肉注射。注射部位根据痉挛的类型决定,单个或多个肘部屈肌(肱二头肌、肱桡肌和肱肌),单个或多个腕部屈肌(桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌)和手指屈肌(指深屈肌、指浅屈肌和拇长屈肌),由于本研究只评价屈伸功能,上臂旋转肌肉群(旋前圆肌等)不进行注射。注射操作由高年资理疗师进行,对于解剖标志不清醒的患者在B超引导用药。

1.2.2 评价方法 (1)痉挛评价:患侧肘部和腕关节肌肉痉挛程度采用MAS、改良Tardieu量表(Modified

表1 两组一般资料组间比较

项目	亚急性期组 (n=37)	恢复期组 (n=49)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.28 \pm 7.59	57.33 \pm 8.64	1.339	0.461
性别(例)				
男	17	21	0.082	0.775
女	20	28		
病史(d, $\bar{x} \pm s$)	24.57 \pm 5.37	162.75 \pm 27.48	12.337	<0.001
疾病诊断(例)				
脑梗死	20	23	0.427	0.514
脑出血	17	26		
病变部位(例)				
右	21	18	3.410	0.065
左	16	31		
合并疾病(例)				
高血压病	24	32	0.002	0.966
糖尿病	18	19	0.838	0.360
高脂血症	11	8	2.220	0.138

Tardieu Scale, MTS)进行评价。MAS评分0~4分,最高为4分说明检查部位运动时僵硬,最低0分表示肌张力正常活动无障碍,得分下降 \geq 1分视为肌张力改善^[7];MTS考虑了关节被动运动的速度、收缩爆发或潜在的肌腱收缩角度,在评价治疗后改变方面可能更为敏感,先用最慢速度活动肢体至最大关节活动范围,记录角度R2,接着用最快速度尽可能快地活动肢体至出现“卡住点”,记录角度R1。R2与R1之差记作D^[7]。同时对目标关节进行徒手肌力检查法(Manual Muscle Test, MMT),指检查者用自己的双手,通过感觉患者肌肉收缩的力量或观察力,测定肢体运动能力来判断肌力的方法^[8],测定患者的被动关节活动度(Passive Range of Motion, PROM),指关节活动时能达到的最大弧度^[9],MMT和PROM均采用手动测角仪测量,数值越大表明活动度越高,痉挛程度越低。(2)活动功能:采用Barthel指数、Fugl-Meyer量表对患肢进行评价。所有量表分别于治疗前和治疗后4周进行评价,由两位高年资理疗师单独实施,首先评价痉挛程度,再评定活动功能,量表测量要求间隔10 min,评定过程中评定者对患者分组保持盲态,评估完成后独立评分并取平均值进行数据统计分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料使用“Kolmogorov-Smirnov”作正态性检验,符合正态分布的数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,以疗前评分为协变量,疗后进行协方差分析;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 所有患者均顺利接受治疗,无一例肉毒毒素相关的不良反应报告,无注射部位出血、感染等并发症。两组随访时间分别为26(22~30)d和29(24~31)d,组间比较差异无统计学意义($Z=1.332, P=0.307$)。

2.2 治疗效果 见表2。治疗前两组间比较,亚急性期组Barthel指数明显低于恢复期组,其余各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后评价:(1)MAS:亚急性期组治疗后肘部、腕部MAS评分较治疗前改善($P < 0.05$),而恢复期组MAS差异无统计学意义($P > 0.05$),亚急性期组均优于恢复期组($P < 0.05$)。(2)MTS:亚急性期组治疗后肘部R1、D和腕部R1、R2均有改善($P < 0.05$),恢复期组治疗后肘部R1、D和腕部R1较治疗前改善($P < 0.05$),亚急性期组腕部R1、R2优于恢复期组($P < 0.05$)。(3)MMT:亚急性期组治疗后肘部外展较治疗前改善($P < 0.05$),其他指标无改善。(4)PROM:亚急性期组腕部外展、腕部活动度较治疗前改善($P < 0.05$),恢复期组各指标治疗后无明显改善($P > 0.05$),亚急性组腕部外展优于恢复期组($P < 0.05$)。(5)亚急性期组Barthel指数、Fugl-

Meyer和恢复期组Fugl-Meyer较治疗前升高($P < 0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究中肉毒毒素注射液能明显改善亚急性期总体肌肉痉挛, MAS、腕部MTS和腕部被动外展评分均高于恢复期组,表明肉毒毒素对亚急性期肌肉强直的改善更优。虽然肘部MTS、MMT、腕部PROM和Barthel指数、Fugl-Meyer两组无明显差异,但各量表评分均有改善,表明恢复期患者强直和活动功能同样有改善,不能否定肉毒毒素在恢复期的治疗效果。既往的研究对肉毒毒素的观察通常局限于某一期(急性期、亚急性期或恢复期),其中发病后3个月或6个月最常见,而且目前所有的系统评价均不考虑患者所处的分期,因此结果存在较大的混杂因素。肉毒毒素对脑卒中患肢的最大作用是缓解肌肉痉挛^[10], Meta分析^[11]认为治疗效果主要体现在MAS和MTS,但对恢复期患者的疗效稍差,本研究中MAS只有亚急性期患者改善,而恢复期组MAS评分几乎无改变,再次验证上述结论,临床实践中应该选择合适的患者以提高疗效。另一方面,MTS两组均有一定程度改善(肘部、腕部R1和肘部D均有提高), Lam等^[12]

表2 两组患者治疗前后肌肉痉挛和活动功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	亚急性期组		恢复期组		F值	P值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
MAS(分)						
肘部	2.34 ± 0.51	0.79 ± 0.58*	2.44 ± 0.87	2.12 ± 0.76	5.312	0.007
腕部	1.78 ± 0.44	0.33 ± 0.50*	2.22 ± 1.05	1.56 ± 1.08	4.883	0.010
MTS(分)						
肘部R1	-52.73 ± 12.87	-15.47 ± 12.09*	-48.52 ± 17.93	-24.52 ± 14.81*	3.223	0.059
肘部R2	-6.58 ± 3.26	-0.59 ± 1.62	-10.03 ± 6.55	-3.84 ± 1.77	3.051	0.068
肘部D	46.13 ± 13.76	15.12 ± 7.38*	39.47 ± 11.35	20.52 ± 13.33*	2.635	0.112
腕部R1	39.43 ± 11.32	62.93 ± 10.78*	44.61 ± 17.59	51.93 ± 17.54*	4.191	0.037
腕部R2	57.19 ± 12.06	67.49 ± 6.92*	45.25 ± 21.87	52.95 ± 11.80	4.005	0.041
腕部D	16.92 ± 11.03	6.37 ± 5.98	18.57 ± 8.36	10.03 ± 7.59	2.337	0.136
MMT(°)						
肘部内收	3.03 ± 0.51	3.38 ± 0.82	3.24 ± 0.69	3.41 ± 0.83	1.210	0.538
肘部外展	2.15 ± 1.28	3.24 ± 0.75*	2.59 ± 0.81	2.87 ± 0.46	1.559	0.316
腕部内收	2.47 ± 1.39	2.68 ± 1.15	1.62 ± 1.04	1.58 ± 1.37	0.879	0.772
腕部外展	2.27 ± 1.36	2.48 ± 1.42	1.24 ± 1.07	1.46 ± 1.03	1.764	0.296
PROM(°)						
肘部内收	142.32 ± 13.56	159.43 ± 5.07	138.43 ± 14.95	139.45 ± 15.50	1.234	0.342
肘部外展	-6.47 ± 3.45	-2.57 ± 1.05	-9.54 ± 7.34	-3.76 ± 2.12	2.047	0.136
肘部活动度	134.46 ± 25.45	146.12 ± 4.86	129.35 ± 14.76	135.57 ± 17.96	1.764	0.272
腕部内收	62.34 ± 7.09	65.03 ± 11.28	61.45 ± 9.06	63.06 ± 8.71	1.239	0.306
腕部外展	56.42 ± 16.09	67.04 ± 6.95*	47.36 ± 35.9	52.09 ± 16.09	4.098	0.021
腕部活动度	112.65 ± 21.07	134.96 ± 12.07*	105.75 ± 23.76	115.76 ± 22.95	3.007	0.075
Barthel指数	35.93 ± 30.27	53.74 ± 25.06*	75.87 ± 25.31	76.56 ± 26.37	2.960	0.166
Fugl-Meyer量表	23.06 ± 13.67	33.87 ± 17.98*	20.67 ± 12.09	31.98 ± 9.67*	1.578	0.243

注:与恢复期组相比 * $P < 0.05$; MTS和PROM数值负数表明患者关节外展活动度未达正常水平

认为MTS对肌肉强直的反映优于MAS,而且能够区分肌肉挛缩和强直, Jang等^[13]采用肉毒毒素治疗小儿脑瘫的研究认为MTS的D更适用于痉挛评价,但本组数据中亚急性期组肘部和腕部R1和D均低于恢复期组,可能由于样本量偏少未能体现统计学差异,但结果仍进一步反映亚急性期对肉毒毒素的治疗更敏感。

亚急性期患者Barthel指数有明显提高,但系统评价数据并不支持肉毒毒素对Barthel指数的获益^[3],因为其包括了机体活动和二便失禁的项目(肉毒毒素无法改善该两项评分)。因此本研究中亚急性期Barthel指数的上升可能是自然康复的过程,而恢复期患者Barthel指数无明显改善,可能是入组时已经恢复到最大水平。两组治疗前上肢偏瘫Fugl-Meyer量表评分均较低,虽然治疗4周后无显著差异,但治疗后Fugl-Meyer评分有一定程度改善。Fugl-Meyer量表的66项评分更适用于上肢运动功能评价^[14],虽然肉毒毒素注射不能改善恢复期患者Barthel指数,但却改善了患侧上肢的Fugl-Meyer评分,患者活动功能也有改善。注射部位肌肉软弱是预期的不良反应^[15],而两组患者由于治疗时间较短,未出现明显的肌肉软弱,但最大安全治疗时间目前尚未明确,临床上应重点观察相关的不良反应,有学者推荐肉毒毒素联合夹板、石膏和康复锻炼预防肌肉挛缩,能减少肉毒毒素的用量和不良反应^[16]。

本研究有一些不足之处值得注意,首先由于样本量较小和抽样误差的缘故,本研究中亚急性期患者年龄大于恢复期组,虽然组间比较无统计学意义,由此带来的影响较难量化;其次两组入组时Barthel指数同样有一定差异,可能与亚急性期患者尚处于恢复期有关,也就是说恢复期患者已经处于功能残障的最高峰,而亚急性期则未出现;另外由于无法进行双盲设计,研究者对两组功能的评价肯定存在偏倚。综上所述,肉毒毒素能改善脑卒中亚急性期和恢复期肌肉痉挛和功能,但亚急性期治疗效果更明显,推荐临床实践中早期注射肉毒毒素以取得更好疗效。

参 考 文 献

- [1] Chen HX, Wang W, Xiao HQ, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin injections and EMG biofeedback therapy the lower limb muscle spasm after cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(9): 1 696-1 699.
- [2] Intiso D, Simone V, Di RF, et al. High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) in adult patients with severe spasticity following brain injury and cerebral palsy[J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34(3): 515-522.
- [3] Foley N, Pereira S, Salter K, et al. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(5): 977-989.
- [4] Hesse S, Mach H, Fröhlich S, et al. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2012, 26(3): 237-245.
- [5] Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(7): 812-821.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室. 中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(4): 301-318.
- [7] 严晓华, 何璐, 郑韵, 等. 改良Ashworth量表与改良Tardieu量表在痉挛型脑瘫患儿评定中的信度研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(1): 18-21.
- [8] 袁淑娟, 梁英, 薛燕萍, 等. 感觉运动训练治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(4): 290-293.
- [9] 马会靖, 张春红, 张丹, 等. 综合治疗脑卒中后痉挛性瘫痪的PRO疗效评价及相关性分析[J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(1): 88-90.
- [10] Li YJ, Huang Y, Ding Q, et al. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: a randomized double-blind crossover trial[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1 136-1 144.
- [11] Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach[J]. *Clin Rehabil*, 2013, 27(12): 1 084-1 096.
- [12] Lam K, Lau KK, So KK, et al. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2012, 13(5): 477-484.
- [13] Jang DH, Sung IY, Kang YJ. Usefulness of the tendon reflex for assessing spasticity after botulinum toxin-a injection in children with cerebral palsy[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(1): 21-26.
- [14] Oh HS, Kim EJ, Kim DY, et al. Effects of Adjuvant Mental Practice on Affected Upper Limb Function Following a Stroke: Results of Three-Dimensional Motion Analysis, Fugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity and Motor Activity Logs[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(3): 401-411.
- [15] Durand PD, Couto RA, Isakov R, et al. Botulinum Toxin and Muscle Atrophy: A Wanted or Unwanted Effect[J]. *Aesthet Surg J*, 2016, 36(4): 482-487.
- [16] Amini M, Shamili A, Frough B, et al. Combined effect of botulinum toxin and splinting on motor components and function of people suffering a stroke[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2016, 30: 373.

(收稿日期: 2016-12-22)