

·临床研究·

A型肉毒毒素结合功能训练对脑卒中患者生存质量的影响

兰月¹ 徐光青² 胡昔权¹ 李奎¹ 黄东锋²

摘要 **目的:**通过对脑卒中患者进行A型肉毒毒素(BTX-A)结合综合功能训练前后多个时间点进行生存质量的评测及随访,探讨A型肉毒毒素与功能训练对脑卒中患者肌肉痉挛状态及生存质量等功能结局的影响。**方法:**选择32例伴有上肢痉挛的脑卒中患者,患侧上肢屈肌痉挛改良Ashworth评分2—3级。随机分为BTX-A治疗组及对照组。BTX-A治疗组患者选择肱二头肌、前臂屈肌群,使用国产A型肉毒毒素在肌腹进行分点注射。注射后进行训练。对照组不使用A型肉毒毒素,仅进行康复功能训练。治疗前、治疗后1周、治疗后2周、治疗后6周、治疗后12周分别检测1次。测量指标包括:改良Ashworth痉挛量表评分及卒中影响量表等。**结果:**治疗组治疗后4次评测与治疗前相比,肌张力、卒中影响量表评分与对照组比较差异均有显著性意义。治疗后4次评测数据两两之间相比,卒中影响量表得分在治疗后6周达高峰,治疗后12周时有所下降,与治疗前相比,差异均有显著性意义。**结论:**A型肉毒毒素结合综合康复治疗措施可降低脑卒中患者痉挛上肢的肌张力,增加痉挛上肢的功能性活动,改善脑卒中患者的生存质量。远期疗效较单纯功能训练好。

关键词 A型肉毒毒素;脑卒中;痉挛;生存质量

中图分类号:R743, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2007)-10-0912-03

Effects of Botulinum toxin type A (BTX-A) injection and comprehensive anti-spasticity treatment on quality of life of stroke survivors/LAN Yue, XU Guangqing, HU Xiquan, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2007, 22(10): 912—914

Abstract Objective: To investigate the effect of local injection of Botulinum toxin type A (BTX-A) and comprehensive anti-spasticity treatment on quality of life of stroke survivors. **Method:** Thirty-two stroke survivors were randomly divided into two groups: BTX-A group and control group. All patients had spasticity of upper limb of modified Ashworth scale(MAS) ranged 2—3 degree. 16 patients as BTX-A group whom received BTX-A injection in the biceps brachii muscles and flexor muscles of forearm on 10—15 points after dilution according to their conditions. All patients were treated with rehabilitation therapy and other anti-spasticity techniques. The degree of spasticity and quality of life were evaluated before injection and in the 1st, 2nd, 6th 12th weeks after injection by modified Ashworth scale and Stroke Impact Scale. **Result:** Biceps muscle tone and the scores of Stroke Impact Scale showed significantly different between BTX-A group and controlled group. Compared with preinjection, BTX-A group showed that muscle tone was significantly decreased and activity of daily living was improved. The effects lasted more than 12 weeks. **Conclusion:** Intramuscular multi point injection of BTX-A is useful in reducing muscle spasticity. It was also helpful for improving quality of life of stroke survivors.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510630

Key words botulinum toxin type A; stroke; spasticity; quality of life

脑卒中后瘫痪肢体的功能障碍源于上运动神经元损伤导致的姿势反射机制的紊乱,在肌肉运动反射弧不完整的情况下,肌肉痉挛取代了正常的张力。部分肌肉张力过高或痉挛是导致运动障碍的主要原因之一,影响了患者的康复、日常生活活动能力和生存质量。自上世纪90年代以来,国内外关于肉毒毒素应用于肌肉痉挛的研究逐步增多。已证明A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)可用于降低肌肉痉挛,国内外多数文献报道其效果侧重于张

力及关节活动度方面,对生存质量改善方面的临床研究较少^[1],不利于判断功能结局。本研究通过对脑卒中患者上肢进行A型肉毒毒素注射并结合其他抗痉挛措施,在综合治疗前后多个时间点进行痉挛状态、运动功能和生存质量的评测及随访,探讨A

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州天河路600号,510630

2 中山大学附属第一医院康复医学科

作者简介:兰月,女,硕士学位,主治医师

收稿日期:2007-03-27

型肉毒毒素结合功能训练对脑卒中患者功能结局的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2003 年 7 月—2005 年 7 月我科收治的脑卒中住院患者 32 例, 其中男 20 例, 女 12 例; 年龄 55.07 ± 8.07 岁; 脑梗死 19 例, 脑出血 13 例, 随机分为治疗组及对照组。所有患者均临床确诊并进行 CT 或 MRI 检查, 患侧上肢改良 Ashworth 评分 2—3 级, 病程 11 ± 3.46 个月。排除妊娠者, 有过敏反应或哮喘史、严重肝肾功能不全、糖尿病、治疗部位感染、近 1 周内未使用某些加重神经肌肉接头传递障碍的药物(如奎宁、氨基糖甙类抗生素、吗啡等)、重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征、运动神经元病等全身性神经肌肉疾病患者, 有严重认知障碍及精神障碍者。治疗组与对照组的年龄、性别、病程及改良 Ashworth 量表评分基线值经秩和检验差异无显著性意义。

1.2 治疗方法

治疗组采用 BTX-A 治疗后结合使用各种促进功能恢复的训练。对照组不使用 BTX-A, 仅进行功能训练。

BTX-A 局部神经阻滞注射: 所用 BTX-A 为卫生部兰州生物制品研究所冻干结晶毒素, 每安瓿含 100U, 注射时以注射用水(灭菌蒸馏水)稀释为每 0.1ml 含 5U 的 BTX-A, 即配即用。注射肌肉包括肱二头肌、桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌、指浅屈肌/指深屈肌、拇长屈肌、掌长肌。采用反向牵拉指压法^[2], 由助手将患者上肢肢体摆放为屈肘屈腕位, 选择痉挛肌肉最为突出的部位以标记笔标记进针位点, 根据肌群大小每肌群注射 10—15 个位点。每个位点 5—10U。注射后观察患者注射前、后的生命体征变化及有无毒副反应。每块肌肉的注射剂量及总剂量由靶肌的大小及痉挛程度决定, 药物剂量个体化, 但每次注射全身总剂量不超过 600U^[2]。所有患者均可耐受 BTX-A 注射治疗, 无明显不适, 无过敏反应。注射治疗后血压、心率、体温等生命体征指标均无波动。

康复治疗: 采用 Bobath 方法、运动再学习和 ADL 训练。训练每次 30—60min, 每日 1—2 次。所有患者训练至少持续 2 个月。

1.3 疗效评定

治疗前、治疗后 1 周、2 周、6 周、12 周分别检测 1 次。测量指标包括: 改良 Ashworth 痉挛量表评分、卒中影响量表(stroke impact scale, SIS), 分别检测肌张力及生存质量。卒中影响量表^[3]: 包括力气、手功

能、ADL/IADL、移动能力、交流、情绪、记忆与思维和参与等 8 个领域, 共 59 个条目。每一个条目的计分为 1—5 分, 经过专用公式将每领域的得分均换算为 0—100 分。各领域得分之和除以 8, 即为总体均分。

1.4 统计学分析

所有计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 SPSS11.0 统计软件包进行统计分析, 等级资料采用 Friedman 秩和检验, 计量资料采用重复测量方差分析与 SNK-q 检验。

2 结果

2.1 治疗前、后患侧上肢肌肉痉挛状态的变化

治疗组患者治疗后 4 个时点与治疗前相比, 每个时点均可见到患侧上肢肌肉明显的肌张力下降, 5 个时点比较差异有显著性意义($\chi^2=10.27, P<0.05$)。症状改善在第 2 周达高峰后有所下降, 但一直可持续至治疗后 12 周。治疗后 2 周 Ashworth 痉挛量表评分分别与治疗前 1 周、治疗后 6 周、治疗后 12 周两两相比差异均有显著性意义($P<0.05$)。对照组与治疗组相比痉挛程度随时间变化的趋势不同, 在治疗后 1 周、治疗后 2 周及治疗后 6 周时均缓慢下降, 至治疗后 12 周时痉挛程度有所上升(表 1)。

2.2 治疗前、后两组患者生存质量得分比较

治疗组患者生存质量得分(总体均分)治疗后呈不断上升趋势, 至治疗后 6 周改善最为明显, 至治疗后 12 周得分有所下降。治疗后 4 个时点与治疗前比较, 差异有显著性意义($F=5.64, P<0.05$)。两组随时间变化差异有显著性意义($P<0.05$), 同一时间点评分差异均有显著性意义($F=6.28, P<0.05$)(表 2)。

表 1 2 组患者治疗前后 Ashworth 痉挛量表评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后			
		1 周	2 周	6 周	12 周
BTX-A 治疗组	2.81 ± 0.10	1.80 ± 0.34	1.24 ± 0.61	1.37 ± 0.09	1.32 ± 0.23
对照组	2.75 ± 0.24	2.63 ± 0.07	2.55 ± 0.26	2.12 ± 0.16	2.23 ± 0.12

表 2 2 组患者治疗前后生存质量得分(总体均分) ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后			
		1 周	2 周	6 周	12 周
BTX-A 治疗组	49.90 ± 13.67	64.56 ± 3.65	71.62 ± 5.32	81.53 ± 6.46	80.34 ± 15.41
对照组	51.87 ± 9.67	56.22 ± 7.11	60.67 ± 9.24	64.23 ± 7.83	67.89 ± 13.64

3 讨论

脑卒中后肢体痉挛的治疗是一个多学科的问题。最早使用手法牵伸等康复方法, 但较费力, 起效较慢。药物治疗包括神经阻滞剂及肌松剂, 这些系统性的抗痉挛药物的作用是非选择性的, 可能导致全身性反应。局部用酒精或酚进行化学阻滞常使皮肤感觉丧失及感觉迟钝。外科干预包括脊神经根切断

术、肌腱移植或加长术等,这些手术为有创、不可逆性干预措施。A型肉毒毒素是一种局部药物治疗方法,近年来国内外相关研究^[4]均证实其疗效显著,全身副作用小。对治疗区感觉末梢没有影响,且使用简单,无需麻醉,更显示其优越性。1989年首次证实了BTX-A在脑卒中后肢体痉挛治疗中的有效性和安全性。其后多项开放性及双盲、安慰剂对照试验相继展开,均证实BTX-A在减低肌张力、增加关节活动度、改善步态、减轻疼痛等方面有确切作用^[5]。

卒中影响量表是脑卒中疾病专用量表,对伴有不同程度的认知和言语功能障碍的卒中患者尤为适合。此量表已被编译为中文版^[3],经过信度^[6]、效度^[7]和反应度^[8]等心理测量学评价后认为此量表适用于中国脑卒中患者生存质量的评测。本研究使用SIS量表及改良Ashworth痉挛量表评分评价BTX-A结合综合功能训练在脑卒中后上肢痉挛患者中的治疗效果。结果表明:患者上肢在治疗后多个时点的各项指标均有所改善。BTX-A治疗后Ashworth痉挛量表评分显示症状改善在治疗后2周达高峰,而后作用有所减弱,但与治疗前相比仍有作用,一直可持续至治疗后12周。有文献报道临床疗效通常在治疗后2—3天见效,有些患者可在数小时内自我感觉改善,一般多在1周左右达到高峰。经BTX-A局部神经阻滞注射后与未注射比较在各时点的痉挛状态改善更明显,随时间的变化趋势也不同。本组患者在治疗后6周症状改善达高峰,在治疗后12周效果有所减弱。另一方面,观察也说明由于单纯功能训练以减少痉挛的方法起效较慢。结果还显示BTX-A治疗后抗痉挛作用下降趋势较缓,表明BTX-A注射结合训练较单纯训练抗痉挛起效快而持续时间较长。

肌张力的降低减弱或消除了因痉挛严重所诱发的联合反应,增进了肢体之间的协调交互作用,改善了不随意运动,例如肘关节伸展,前臂自然下垂,手指放松。可增加关节活动度,提高日常生活活动能力,使患者的肌肉僵硬感减轻,因此提高了患者的生存质量。本研究结果显示,BTX-A治疗组在治疗后2周生存质量曲线上升速度较快,整体提高幅度较对照组高,且在治疗后12周下降趋势较缓,表明BTX-A注射后迅速降低肌张力,使患者的主观感觉如痉挛诱发的僵硬感及疼痛等症状改善较快。因此,以评价自我感觉为主的生存质量评分会有明显提高,说明BTX-A有助于提高患者的生存质量,使训

练的效果持续更久。Brashear A等^[9]与Rousseaux M等^[10]的研究均认为,脑卒中后上肢痉挛患者A型肉毒毒素治疗后,上肢各关节的被动ROM增大;上肢的Ashworth评分明显降低;而功能活动及主观感觉方面都有明显改善。徐霁华等^[11]认为BTX-A可缓解偏瘫上肢的痉挛状态,辅以康复治疗可以促进偏瘫患者上肢Brunnstrom运动恢复的等级,提高上肢运动能力和自理能力,与本研究结果相似。Slawek J等^[12]的研究认为BTX-A能有效减轻上肢痉挛,但在运动功能、疼痛、对照料者的依赖性及日常生活活动能力方面还有待观察。本研究的结果有助于进一步解释BTX-A的康复效益和功能结局。

参考文献

- [1] Van Kuijk AA, Geurt ACH, Bevaart BJW. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature[J]. J Rehabil Med, 2002,34:51—61.
- [2] 窦祖林. 痉挛—评估与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.251—259.
- [3] 兰月, 黄东锋, 胡昔权, 等. 脑卒中患者生存质量量表的编译及使用研究[J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19: 769—771.
- [4] 魏英玲, 蔺勇, 刘世文. A型肉毒毒素在脑卒中肌痉挛康复治疗中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2004, 30: 659—661.
- [5] Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, et al. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75: 1547—1551.
- [6] 兰月, 黄东锋, 胡昔权, 等. 脑卒中患者生活质量量表中文版信度研究[J]. 中国临床康复, 2004, 28: 6009—6011.
- [7] 兰月, 黄东锋, 胡昔权, 等. 脑卒中患者生存质量量表效度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20: 672—674.
- [8] 兰月, 黄东锋, 徐光青, 等. 脑卒中患者生活质量量表中文版反应度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21: 1090—1092.
- [9] 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: 395—400.
- [10] Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients [J]. J Neurol, 2002, 249: 76—84.
- [11] 徐霁华, 谈跃, 敖丽娟. A型肉毒毒素对偏瘫患者上肢Brunnstrom运动恢复阶段的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26: 613—617.
- [12] Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens [J]. Neurol Sci, 2005, 26: 32—39.