

A 型肉毒毒素协同康复训练治疗脑卒中患者下肢肌痉挛的研究

罗曙光¹ 王 进¹ 吴小平² 程道宾¹ 龙耀斌²

摘要 目的: 研究 A 型肉毒毒素治疗痉挛性下肢瘫痪的效果。**方法:** 将 126 例脑卒中患者随机分为治疗组和对照组, 两组除予以常规治疗和康复训练外, 治疗组对痉挛肌肉加用肉毒毒素 A 注射。用改良 Ashworth 痉挛量表(MAS)、Fugl-Meyer 运动功能量表(FMA)、Berg 平衡量表(BBS)和改良 Barthel 指数(MBI)于治疗前、治疗 1 个月、3 个月和 5 个月后进行评价。**结果:** 对照组在治疗 3 个月后, MAS、FMA、BBS 和 MBI 等各项指标均较治疗前和治疗 1 个月后明显改善($P<0.05$), 治疗 5 个月时情况与之相仿; 治疗组在治疗 1 个月后, MAS 评分明显下降($P<0.05$), FMA、BBS 和 MBI 评分均明显提高($P<0.05$), 3 个月后, MAS 评分有所反弹, 但仍明显低于治疗前($P<0.05$); 与对照组在治疗 1 个月及 3 个月后比较, MAS、BBS 和 MBI 评分的差异均有显著性($P<0.05$); 治疗 5 个月后, 治疗组的 MAS 及 FMA 评分与对照组比较差异无显著性($P>0.05$), 但此时 BBS 和 MBI 指标仍明显好于对照组($P<0.05$)。**结论:** 系统的康复训练能明显改善痉挛性下肢瘫痪的肌肉痉挛、步行能力、平衡能力和日常生活活动能力, 协同局部肉毒毒素 A 注射其效果更加明显。

关键词 A 型肉毒毒素; 痉挛; 康复治疗; 脑卒中

中图分类号: R743.3, R493 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1242(2009)-09-0817-04

The study of botulinum toxin type A combined with rehabilitation training for stroke patients' lower extremities with spastic paralysis/ LUO Shuguang, WANG Jin, WU Xiaoping, et al./ Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(9): 817-820

Abstract Objective: To explore the effect of local injection of botulinum toxin type A (BTX-A) on patient's lower extremities with spastic paralysis. **Method:** Total 126 cases of stroke survived patients were randomized divided into either control group (treated with conventional rehabilitation treatment) or treatment group (treated with treatment as control and extra local intramuscular injection of BTX-A). The modified Ashworth scale (MAS), Fugl-Meyer assessment scale(FMA) and Berg balance scale(BBS) as well as modified Barthel index(MBI) were used in evaluation at different time points: before treatment (t_0) and 1month(t_1), 3months(t_2) and 5months(t_3) after treatment. **Result:** For control group, at t_2 and t_3 , the outcomes of MAS, FMA, BBS and MBI were significant better than those at both t_0 and t_1 time points ($P<0.05$). For treatment group, at t_1 , all scores of MAS, FMA, BBS and MBI were significant better than those at t_0 time point($P<0.05$). Although at t_2 , MAS could be bounced and higher, but it was still lower than that at t_0 ($P<0.05$). Comparing with control group at t_1 and t_2 , MAS, BBS and MBI assessments demonstrated much better results in treatment group ($P<0.05$). At t_3 , in two groups scores of MAS and FMA had no significant difference ($P>0.05$), but both scores of BBS and MBI in treatment group still were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** This study indicated that the combination of BTX-A with rehabilitation training could be beneficial for stroke patients' lower extremities with spastic paralysis, the outcomes of MAS, FMA, BBS and MBI were significant different from conventional rehabilitation treatment, the abilities of walking, balancing and ADL of patients improved.

Author's address Dept. of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nannin, 530027

Key words botulinum toxin type A; spasticity; rehabilitation therapy; stroke

脑卒中是人类致死和致残的主要原因^[1], 恢复期的脑卒中患者, 其肌力减退、肌肉痉挛和平衡障碍等是影响其功能恢复的主要问题, 而能否改善异常的肌肉痉挛是患者多项功能恢复的重要前提^[2]。缓解痉挛的方法有口服肌肉松弛剂、神经肌肉阻滞术、鞘内注射巴氯芬及手术等, 技术的应用在各地并不

一致, 异常增高的肌张力或痉挛会导致肢体关节过伸性僵硬或强直, 甚至畸形, 严重影响肢体的功能活

1 广西医科大学第一附属医院神经内科, 530027

2 广西医科大学第一附属医院康复医学科

作者简介: 罗曙光, 男, 副主任医师

收稿日期: 2009-04-14

动。我们通过医疗康复,促进肢体功能活动,改善站立、行走等功能过程中,协同利用肉毒毒素 A (botulinum toxin type A, BTX-A)对痉挛肌群进行神经肌肉阻滞,取得了较满意的效果。

1 资料与方法

1.1 对象选择与分组

2004年6月—2008年6月间,按照全国第四届脑血管病学术会议修订诊断标准^[3]诊断的在我院住院的脑卒中患者中,选择符合以下条件者作为研究对象:①发病5个月以内;②言语功能基本保留,无认知障碍;③有一侧或双侧下肢两组以上肌群痉挛,肌张力 MAS 评分在 2 级以上,徒手肌力评定(MMT)相应关节肌力在 II 级及 II 级以上。

排除标准:①严重的心、肺、肝及肾脏器功能障碍者;②小脑或锥体外系损害有明显共济运动障碍者;③口服抗痉挛药物效果理想者;④既往有卒中病史,而肢体肌力在 III 级及 III 级以下者;⑤有卒中,但无肢体痉挛性瘫痪或有关节挛缩或伴有失语、智能障碍、意识不清等情况之一者。将符合条件的 126 例脑卒中患者,按照其入院时间先后编号,采用完全随机设计方法,应用 SPSS 软件随机分成两组:对照组 63 例,采用一般治疗和康复训练;治疗组 63 例,在一般治疗和康复训练基础上,协同 BTX-A 注射治疗痉挛肌群。两组患者一般临床特征的差异均无显著性意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	治疗组(n=63)	对照组(n=63)	P 值
性别(例)			
男	42	43	>0.05
女	21	20	
病种(例)			
脑梗死	54	55	>0.05
脑出血	9	8	
偏瘫侧(例)			
单	60	58	>0.05
双	3	5	
病程($\bar{x}\pm s$, d)	41.8±8.9	42.8±9.7	>0.05
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	51.2±5.3	50.4±6.1	>0.05
MBI($\bar{x}\pm s$, 分)	40.83±7.88	41.04±7.46	>0.05

1.2 治疗方法

对照组采用常规康复训练方法,包括 Bobath 等促进技术、ROM 训练、步态训练、按摩、理疗及作业疗法、ADL 训练,必要时配戴下肢矫形器训练等。每 21d 为 1 疗程,每天训练 2 次,每次 45min,每疗程间隔 1 周。治疗组在采用上述常规康复训练方法的同时,加用 BTX-A 行肌肉内注射,BTX-A(兰州生物制品研究所)100U 用 4ml 生理盐水溶解,浓度为 25U/ml。选择注射部位为髂内收肌、腓绳肌、股四头

肌、股二头肌、胫骨前肌、腓肠肌、胫骨后肌及比目鱼肌等,依 MAS 评分在 2 级以上,选择 3—7 块痉挛肌肉进行注射,注射点按解剖部位确定所选肌肉在体表的投影区,经局部消毒后肌注,靶点为肌腹。根据肌肉大小及痉挛程度,每块肌肉注射量为 50—100U,平均 73 ± 5.8 U,每次注射量为 5—8U/kg,平均总量为 380 ± 47 U/人。

1.3 评价方法

两组患者均分别在治疗前和治疗后 1 个月、3 个月及 5 个月进行功能评价。由神经内科和康复医学科高级职称医生各 1 名进行盲法评定。内容包括:①改良 Ashworth(modified Ashworth scale, MAS)评定肌痉挛状况,为方便比较,对其分级量化,0 级为 0 分,1 级为 1 分,1+级为 2 分,2—4 级分别为 3—5 分,级别越高,痉挛越重。②Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl-Meyer Assessment, FMA)评定步行能力。③采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评定日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力。④采用 Berg 平衡量表(Berg balance scale, BBS)评定静态和动态状态下的平衡功能。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。两组性别、病种和偏瘫侧等分布比较采用 χ^2 检验,两组的 MAS、FMA、BBS、MBI 评分差异比较采用 t 检验或 F 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗随访情况

治疗组第 1 个月失访 1 例,第 3 个月失访 3 例,第 5 个月失访 15 例,一共失访 19 例;对照组第 1 个月失访 1 例,第 3 个月失访 2 例,第 5 个月失访 18 例,一共失访 21 例。

2.2 两组患者治疗前后 MAS 差异比较

两组治疗前 MAS 差异无显著性意义($P>0.05$)。经多个样本均数 F 检验及两两比较,治疗 1 个月时,治疗组的 MAS 低于治疗前($P<0.05$),对照组的 MAS 较治疗前差异无显著性意义($P>0.05$);两组治疗 3 个月和 5 个月后的 MAS 均低于治疗前(P 均 <0.05);治疗组治疗 3 个月与 5 个月后的 MAS 均高于治疗后 1 个月($P<0.05$);两组治疗 3 个月与 5 个月后的 MAS 差异均无显著性意义($P>0.05$)。治疗组治疗 1 个月、3 个月后的 MAS 均低于对照组(P 均 <0.05),但治疗组治疗 5 个月后的 MAS 与对照组的差异无显著性意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 FMA 差异比较

两组治疗前 FMA 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。经多个样本均数 F 检验及两两比较, 治疗 1 个月时, 治疗组的 FMA 高于治疗前 ($P<0.05$), 而对照组的 FMA 较治疗前差异无显著性意义 ($P>0.05$); 两组治疗后 3 个月和 5 个月的 FMA 均高于治疗前和治疗后 1 个月 (P 均 <0.05); 两组的 FMA 在 3 个月与 5 个月的比较差异无显著性意义 ($P>0.05$)。治疗组在 1 个月时的 FMA 高于对照组 ($P<0.05$), 但治疗 3 个月和 5 个月后的 FMA 与对照组差异无显著性意义 (P 均 >0.05)。见表 2。

2.4 两组患者治疗前后 BBS 差异比较

两组治疗前 BBS 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。经多个样本均数 F 检验及两两比较, 无论治疗组还是对照组, 治疗后 1 个月、3 个月和 5 个月的 BBS 均高于治疗前 (P 均 <0.05), 治疗后 3 个月和 5 个月的 BBS 也分别高于治疗后 1 个月 (P 均 <0.05), 治疗 3 个月与 5 个月后的 BBS 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。治疗组在 1 个月、3 个月和 5 个月后的 BBS 均高于对照组 (P 均 <0.05)。见表 2。

2.5 两组患者治疗前后 MBI 差异比较

两组治疗前 MBI 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。经多个样本均数 F 检验及两两比较, 在 1 个月时, 治疗组的 MBI 高于治疗前 ($P<0.05$), 对照组的 MBI 较治疗前差异无显著性意义 ($P>0.05$); 两组治疗后 3 个月和 5 个月的 MBI 均高于治疗前和治疗后 1 个月 (P 均 <0.05); 两组治疗 3 个月与 5 个月后的 MBI 差异均无显著性意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后 1 个月、3 个月和 5 个月的 MBI 均高于对照组 (P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MAS, FMA, BBS, MBI 评定差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 5 个月
MAS				
治疗组	2.47±0.91	1.15±0.34	1.42±0.43	1.50±0.39
对照组	2.48±0.89	2.27±0.71	1.69±0.74	1.52±0.71
FMA				
治疗组	17.88±4.34	20.54±4.22	21.52±3.79	22.01±3.55
对照组	17.79±4.21	18.01±4.03	20.44±3.67	21.96±3.98
BBS				
治疗组	31.31±7.62	41.37±8.12	47.64±7.92	48.51±7.03
对照组	31.01±8.32	37.17±7.93	40.22±7.87	41.09±7.56
MBI				
治疗组	40.71±7.97	48.30±8.37	62.39±8.74	63.88±7.94
对照组	40.83±8.11	43.34±8.43	54.71±7.66	55.68±8.04

2.6 治疗组不良反应情况

治疗组在治疗过程中, 出现晕针 1 例 (占 1.6%), 经对症处理缓解; 引起下肢乏力者 4 例 (占 6.3%), 症状 1 周内消失; 注射位点淤血 5 例 (占 7.9%), 1 周内消失; 注射位点疼痛 3 例 (占 4.8%),

症状 3 天内消失。

3 讨论

脑卒中后的肢体肌张力增高或痉挛是瘫痪肢体恢复过程的一个阶段, 病程 1 个月时痉挛最重, 以后随着脑组织侧支循环的建立, 潜伏通路和突触的启用, 痉挛会逐渐改善^[4]。但很多患者由于调节肌张力的中枢神经组织完全损伤, 病情停留在痉挛阶段不再缓解, 甚至停留在高痉挛状态, 严重或长期持续痉挛, 可导致肌肉挛缩、关节僵硬、肌腱和关节挛缩、骨化性肌炎, 加重运动功能障碍, 妨碍肢体的功能好转, 影响患者的活动。本研究设法在脑卒中后早期, 利用 BTX-A 治疗下肢的痉挛肌群并进行康复训练, 与常规康复训练的患者进行对比观察, 了解加入注射 BTX-A 降低过高的肌肉痉挛状态, 影响肌痉挛过程, 是否利于缩短患者功能恢复的时间及长期的功能恢复是否优于常规康复训练患者。

两组观察对象皆为急性脑卒中后 5 个月内的患者, 治疗前 MAS 评分显示肢体肌张力增高, 虽不完全影响肢体的被动活动但有 2 级以上, 从治疗 1 个月的结果对比来看, 治疗组肌痉挛明显改善的同时 (MAS, $P<0.05$), 伴随着 FMA、BBS 和 MBI 功能评分的明显提高 ($P<0.05$), 而对照组患者的肌痉挛较治疗前无明显改善 (MAS, $P>0.05$), 各项评定指标中, 仅 Berg 平衡量表分值提示较治疗前有所改善 ($P<0.05$); 与此同时, 治疗组与对照组比, FMA、BBS 和 MBI 各项功能评分皆明显提高 ($P<0.05$), 治疗组的治疗效果好于对照组, 说明脑卒中恢复早期, 肌痉挛的降低有利于肢体功能恢复。治疗 3 个月后, 对照组患者肌痉挛程度较治疗前和治疗 1 个月时有明显改善 ($P<0.05$), FMA、BBS 和 MBI 各项功能评分均较治疗前明显提高 ($P<0.05$), 说明随着病情的稳定, 常规的康复训练持续进行, 可缓解脑卒中所致的肌肉痉挛, 改善患者的功能活动水平。与之相比, 治疗组此时肌痉挛程度较治疗 1 个月时明显升高 ($P<0.05$), 但与同期对照组比较肌痉挛程度仍明显降低 ($P<0.05$)。一般认为 BTX-A 缓解肌痉挛时间有限, 仅维持 3 个月左右, 从我们的观察结果来看, 治疗组在 BTX-A 治疗 3 个月时, 其肌痉挛降低是明显的, 虽然较治疗 1 个月时有所反弹, 但 FMA、BBS 和 MBI 各项功能评分皆明显较治疗前有所改善 ($P<0.05$), 同时, BBS 和 MBI 也明显好于同期对照组 ($P<0.05$)。表明用 BTX-A 降低肌痉挛后, 通过持续的康复训练, 即使 BTX-A 作用减弱, 肌张力有所反弹, 但由于早期阻滞过度异常的肌痉挛, 不仅有利于早期康复后

功能恢复,同时,对3个月康复后的功能恢复也是非常明显的,优于常规康复患者。步行功能(FMA)的恢复在两组之间无明显区别($P>0.05$),表明持续的常规康复训练也能有效的改善下肢痉挛患者以步行功能为主的活动。BTX-A抗痉挛有效性与运动的改善存在不一致,治疗5个月后,两组肌痉挛(MAS)程度均明显低于治疗前($P<0.05$),但治疗组此时MAS明显高于治疗1个月时($P<0.05$),而肌痉挛程度与对照组无明显差异($P>0.05$),表明此时BTX-A降低肌痉挛的作用已经消失。但两组此时FMA、BBS和MBI等功能评分的进一步好转,优于治疗前和治疗1个月时($P<0.05$),同时治疗组的BBS和MBI评分明显好于对照组($P<0.05$)。

尽管多数脑卒中患者,其神经功能障碍3个月内都会有所恢复^[5],但早期BTX-A干预降低肌痉挛,无疑明显缩短了中枢性损伤后痉挛缓解的这一过程,打破偏瘫痉挛模式,对偏瘫的康复至关重要^[2,6]。一般认为脑卒中发病6个月以后,其康复速度就会下降^[5],但BTX-A治疗组5个月时的观察指标BBS和MBI仍明显好于对照组,说明BTX-A协同康复训练可能会延长痉挛性下肢瘫痪患者的好转期,但我们没有更进一步长期追踪患者恢复情况,也没有反复注射BTX-A进行观察,结论有待进一步证实。

本研究存在的不足是入组患者全都来自一家医院;影响卒中康复的多种预测因子^[5,7]也没纳入研究,如卒中初期事件的严重程度、多次卒中对患者影响、其他系统疾患如糖尿病及外周动脉疾病等,会影响研究中两组患者的预后效果。许多患者无法坚持长期的康复训练,5个月观察时,因失访比例达30%左右,也会影响后期的结果判断。

BTX-A注射本身并不能提高运动功能,但却能缩短单纯康复训练缓解痉挛所需要时间,由于痉挛

得到缓解,其他肌腱牵拉等训练更容易进行,从而可以减轻牵拉训练给患带来的痛苦。即使后期出现肌张力反弹,也不会恢复至原水平,我们的观察与国外报告一致^[8-10]。

参考文献

- [1] Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2006, 113: 85—151.
- [2] 窦祖林,欧海宁,沈建虹,等. 超声引导下的肉毒毒素注射对脑卒中肌痉挛的效果观察[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(3):219—221.
- [3] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379.
- [4] 缪鸿石. 康复医学理论与实践[M]. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2000.126—128.
- [5] Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, et al. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke[J]. Neurology, 2007, 68(5):1583—1587.
- [6] Reiter F, Danni M, Lagallu G, et al. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1998, 79(5): 532—535.
- [7] Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Analysis of 16922 Patients with Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Japan: a hospital-based prospective registration study[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18(1):47—56.
- [8] Lowe K, Novak L, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy [J]. Devel Med Child Neuro, 2006, 48(3): 170—176.
- [9] Anne K, Kent C, Sophie LD, et al. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity [J]. Devel Med Child Neuro, 2007, 49(5): 331—337.
- [10] 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]. Neuro Science, 2005, 26(1): 32—39.