

A型肉毒毒素溶于利多卡因或生理盐水治疗 脑卒中患者上肢痉挛的对照研究*

徐光青¹ 兰 月² 赵江莉¹ 何小飞¹ 张 群¹ 张 涛¹ 黄东锋¹

摘要

目的:本文通过评价和比较A型肉毒毒素(BTXA)溶于利多卡因与溶于生理盐水注射治疗脑卒中患者上肢肌痉挛,探讨BTXA联合利多卡因对脑卒中患者上肢肌肉痉挛及功能活动的影响。

方法:选择30例脑卒中后上肢肌痉挛患者,按照随机原则分为治疗组(BTXA+利多卡因组)和对照组(BTXA+生理盐水组),均接受常规康复治疗。治疗前、治疗后1d、2周、4周和12周进行功能评价,包括:改良Ashworth评分、Fugl-Meyer上肢功能部分、改良Barthel指数等。

结果:组内比较,两组患者治疗后2周、4周和12周时,上肢痉挛、运动功能和自理能力与治疗前相比,差异有显著性意义($P < 0.01$)。治疗组患者治疗后1d,上肢痉挛和运动功能评价就有改善,差异有显著性意义($P < 0.01$)。相反,对照组治疗后1d,肘关节痉挛却加重,差异有显著性意义($P < 0.05$)。局部注射BTXA后,两组间疼痛评分差异有显著性意义($P < 0.01$)。治疗后12周时,两组组间改良Ashworth评分、Fugl-Meyer评分、改良Barthel指数差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

结论:BTXA联合利多卡因局部注射治疗是一种安全有效的方法,能够更加快速、有效地降低脑卒中偏瘫上肢的肌痉挛,提高运动功能和日常生活活动能力,并且疗效维持更久,是一种值得推广应用的治疗方式。

关键词 脑卒中;痉挛;A型肉毒毒素;利多卡因;上肢

中图分类号:R743.3, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2015)-03-0237-05

Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of upper limb spasticity in stroke patients: a randomized, comparative study/XU Guangqing, LAN Yue, ZHAO Jiangli, et al// Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(3): 237—241

Abstract

Objective: To compare the efficacy and tolerance profile of local injection of saline-diluted botulinum toxin type A (BTXA) and lidocaine-diluted botulinum toxin type A in poststroke patients with spasticity of upper limb.

Method: Thirty stroke patients with upper limb spasticity were involved in this study. Subjects were randomly divided into two groups as treatment group and control group. The subjects in the treatment group were injected with lidocaine-diluted BTXA, but subjects in the control group were injected with saline-diluted BTXA. All the patients performed a battery of functional test including modified Ashworth scale (MAS), Fugl-Meyer upper limb assessment (FMA) and modified Barthel index (MBI) before and 1d, 2 weeks, 6 weeks, and 12 weeks after the treatment. Moreover, the pain associated with BTXA injections was evaluated using a 100-mm visual analogue scale(VAS).

Result: The average scores of elbow/wrist MAS before and 1d, 2 weeks, 6 weeks, and 12 weeks after the

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.006

*基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(81071608,81372109);广东省科技计划项目(2013B021800277)

1 中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080; 2 广州医科大学附属广州市第一人民医院康复医学科

作者简介:徐光青,男,博士,副主任医师; 收稿日期:2014-07-16

treatment were $2.73 \pm 0.80/2.93 \pm 0.80$, $2.20 \pm 0.78/2.27 \pm 0.70$, $1.73 \pm 0.59/1.87 \pm 0.74$, $1.40 \pm 0.51/1.67 \pm 0.89$, $1.27 \pm 0.46/1.40 \pm 0.51$ in treatment group, and were $1.40 \pm 0.51/3.13 \pm 0.74$, $2.93 \pm 0.96/3.20 \pm 1.01$, $2.07 \pm 0.70/2.20 \pm 0.68$, $1.87 \pm 0.64/1.93 \pm 0.70$, $1.73 \pm 0.70/1.87 \pm 0.52$ in control group, respectively. The average FMA scores before and 1d, 2 weeks, 6 weeks, and 12 weeks after the treatment in treatment/control group were $7.47 \pm 7.00/18.60 \pm 6.65$, $20.93 \pm 5.46/18.87 \pm 5.60$, $32.47 \pm 7.70/26.07 \pm 8.39$, $35.40 \pm 8.91/29.87 \pm 9.26$, $45.13 \pm 9.20/37.33 \pm 8.90$, respectively. The average MBI scores before and 1d, 2 weeks, 6 weeks, and 12 weeks after the treatment in treatment/control group were $41.67 \pm 6.73/42.33 \pm 8.42$, $42.67 \pm 7.04/43.00 \pm 7.02$, $65.00 \pm 9.26/60.00 \pm 12.68$, $70.33 \pm 9.54/66.01 \pm 9.48$, $74.67 \pm 9.35/67.11 \pm 10.31$, respectively. Compared with pretreatment, there were significant differences in MAS, FMA and MBI at 2, 4 and 12 weeks in two groups ($P < 0.01$). Moreover, the local injection of lidocaine-diluted BTXA had positive effects on upper limb spasticity at 1d after treatment ($P < 0.01$), but saline-diluted BTXA had negative effects on elbow spasticity ($P < 0.05$). The scores of MAS, FMA and MBI showed significant difference between two groups at 12 weeks after treatment ($P < 0.05$). The pain score VAS during the injections was significantly lower in the treatment group (43.33 ± 15.99) than in control group (67.40 ± 16.22) ($P < 0.01$).

Conclusion: BTXA diluted in lidocaine caused significantly less pain than BTXA diluted in saline, and it was effective and safe in treating spasticity. Moreover, the outcomes showed it was helpful for rapidly reducing muscle spasticity of upper limb and improving motor function and ADL ability in stroke patients. Therefore, lidocaine-diluted BTXA may be preferable for treating spasticity of upper limb in stroke patients.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080

Key word stroke; spasticity; botulinum toxin type A; lidocaine; upper limb

脑卒中偏瘫患者的临床康复中,表现为肌张力增高,腱反射亢进和异常的协同运动模式的上肢屈肌痉挛严重影响其随意运动和自理活动的恢复。文献报道,有83%卒中患者存在屈腕痉挛,62%存在屈肘痉挛^[1]。如何尽快地缓解偏瘫上肢肘和腕的屈曲痉挛,是改善患肢运动功能和提高患者日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力的关键^[2]。A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTXA)局部分点注射治疗可以有效地降低肌痉挛,改善患者的运动功能,作为一种安全、有效的神经阻滞技术,已经广泛应用于脑和脊髓损害后瘫痪肢体肌痉挛的治疗^[3-5]。但有临床研究发现,局部注射BTXA抗痉挛治疗一般需要2周才能起效,多点注射部位疼痛还会加重肌肉痉挛^[6]。Güleç等^[7]尝试将BTXA溶于利多卡因注射治疗多汗症,发现明显减轻局部注射诱发的疼痛等不适,并且是安全、有效的。众所周知,利多卡因除了具有局麻止痛作用外,还能够快速地降低肌张力(约5—10min内起效)。基于此,我们计划通过比较BTXA溶入利多卡因与生理盐水治疗脑卒中偏瘫上肢肌痉挛的差异,探讨BTXA联合利多卡因注射治疗卒中后上肢肌痉挛的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择首次发病后4—12周的脑卒中单侧偏瘫患者30例,随机分为治疗组(BTXA+利多卡因)和对照组(BTXA+生理盐水),两组均接受常规康复治疗。两组患者年龄、性别、病程、利手、偏瘫侧、脑卒中类型、脑出血或脑梗死部位等一般临床资料,以及入选时美国国立卫生研究院卒中量表(the NIH stroke scale, NIHSS)、Brunnstrom分期和改良Ashworth量表评分基线值等,比较差异均无显著性意义($P > 0.05$)。见表1。

纳入标准:①经头颅CT或MRI检查证实为脑出血或脑梗死,诊断符合第四届全国脑血管病学术会议修订通过的诊断标准^[8];②首次发病,单侧偏瘫;③病程1—3个月;④年龄40—70岁;⑤偏瘫上肢和手Brunnstrom分期Ⅱ—Ⅳ期;⑥偏瘫侧肘和腕改良Ashworth评分1⁺—3级;⑦知情同意并签署书面知情同意书。

排除标准:①既往有使用肉毒毒素病史;②有过过敏反应或哮喘史者;③既往有痴呆病史或MMSE $\leq$ 22/30者;④合并有妊娠,或严重肝肾功能不全、糖尿

表1 研究对象一般临床资料及入选时功能情况 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗组	对照组
例数	15	15
性别(f/m)	6/9	7/8
利手(l/r)	0/15	0/15
偏瘫侧(l/r)	7/8	6/9
脑卒中类型(例)	脑出血(4);脑梗死(11)	脑出血(5);脑梗死(10)
脑出血部位(例)	基底核区(3);脑干(1)	基底核区(4);脑干(1)
脑梗死部位(例)	脑叶(6);基底核区(4); 脑干(1)	脑叶(5);基底核区(4); 脑干(2)
年龄(岁)	59.07±9.32	56.60±7.45
病程(d)	56.67±15.11	50.40±18.68
NIHSS	7.53±2.62	7.87±1.89
上肢Brunnstrom 分期	3.27±0.80	3.20±0.78
手Brunnstrom 分期	2.47±0.52	2.40±0.51
肘改良Ashworth 评分	2.73±0.80	2.60±0.74
腕改良Ashworth 评分	2.93±0.80	3.13±0.74

病、治疗部位感染者;⑤有严重情感障碍、失语或聋哑人等不能完成和不能配合实验者;⑥正在应用抗痉挛药物治疗者,如巴氯芬、替扎尼定等;⑦近1周内曾使用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);⑧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。

1.2 治疗方法

1.2.1 BTXA注射:A型肉毒毒素采用美国Allergan公司生产的商品名为“保妥适”的干粉注射剂(国药准字S20030099),每安培含100U。注射治疗前将100U/安培的BTXA溶入1%利多卡因2ml或溶入0.9%生理盐水2ml,配制后在1h内注射,所有患者及注射治疗者均不知分组情况。电刺激结合徒手痉挛肌定位,根据检查情况选择注射肌群包括:肱二头肌、旋前圆肌、旋前方肌、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。每肌群根据肌群大小选择注射5—15个位点,每个位点5—10u。每肌群注射剂量及总剂量根据靶肌体积和痉挛程度决定,药物剂量个体化(本研究中每次用量为200—400U),但每次注射全身总剂量不超过600U。注射治疗后即刻采用视觉类比量表评价注射部位疼痛程度,并观察患者注射前后的生命体征变化及有无不良反应。

1.2.2 常规康复治疗:以上两组患者注射BTXA前

后均接受常规康复治疗,注射治疗当日暂停运动训练等治疗。常规康复包括Bobath方法、Brunnstrom方法、运动再学习、上肢作业训练和ADL训练等,以及必要情况下使用抗痉挛夹板等。常规康复训练每次30min,每日2次。

1.3 功能评价与测量

在治疗前、治疗后1周、治疗后2周、治疗后6周、治疗后12周分别检测一次,功能评价由同一位康复治疗师在不清楚患者分组和观察时间点的情况下进行。上肢肘和腕痉挛程度评价采用改良Ashworth量表(modified Ashworth scale, MAS),包括0级、1级、1+级、2级、3级和4级,为统计和比较的要求,分别量化为0级、1级、2级、3级、4级、5级。上肢运动功能采用简式Fugl-Meyer评定(Fugl-Meyer assessment, FMA)上肢部分,共66分。日常生活活动能力评价采用改良的Barthel指数(modified Barthel index, MBI),共100分。

此外,采用视觉类比量表(visual analogue scale, VAS)定量评价BTXA注射部位疼痛程度(0=没有疼痛感,100=非常非常的痛,由0—100表示愈来愈痛),受试者用笔在测试直线上垂直画一条短线,代表他感觉疼痛程度的位置。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0进行统计分析,双侧检验。等级资料采用Friedman秩和检验,计量资料采用混合设计重复测量方差分析与SNK-*q*检验。

2 结果

2.1 BTXA注射部位疼痛程度

患侧上肢痉挛肌群局部注射BTXA后,即刻采用VAS评价疼痛程度,治疗组43.33±15.99,对照组67.40±16.22,两组VAS评分比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。

2.2 治疗前后患侧上肢肌肉痉挛状态的变化

组内比较,治疗组患者BTXA注射后四个时点与治疗前相比,患侧屈肘和屈腕肌肌张力均明显下降,MAS评分差异均有显著性意义($P < 0.01$)。对照组患者注射BTAX治疗1d时,患侧屈肘肌肌张力反而升高,MAS评分与组内治疗前比较,差异有显著性意义($P < 0.05$);而治疗后2周、4周和12周各时

点,肘关节和腕关节MAS评分与组内治疗前比较,差异均有显著性意义($P < 0.01$)。见表2。

组间比较,治疗后1d、4周和12周各相应时点,两组之间肘关节MAS评分差异均有显著性意义($P < 0.05$);治疗后1d和12周各相应时点,两组之间腕关节MAS评分差异也有显著性意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 治疗前后患侧上肢运动功能的变化

组内比较,治疗组患者BTXA注射后四个时点与治疗前相比,Fugl-Meyer上肢部分评分明显改善,差异均有显著性意义($P < 0.01$);对照组患者在治疗后2周、4周和12周各时点与治疗前相比,Fugl-Meyer上肢部分评分也明显改善,差异均有显著性意义($P < 0.01$)。组间比较,治疗后2周和12周各相应时点,治疗组患者上肢运动功能改善更加明显,Fugl-Meyer上肢部分评分差异具有显著性意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 治疗前后ADL能力的变化

两组患者MBI得分治疗后均呈不断上升趋势。组内比较,BTXA注射后2周、4周和12周各时点与治疗前相比,两组患者ADL能力均有提高,MBI评分差异均有显著性意义($P < 0.01$)。组间比较,治疗后12周随访时,治疗组患者ADL能力较对照组有更加明显的改善,差异具有显著性意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

脑卒中后由于牵张反射活动失去高级中枢的调控而异常亢进,偏瘫肢体出现肌张力增高和运动模式异常,尽快地解除肌肉痉挛,将有助于抑制患者的异常运动模式,提高肢体的运动功能。BTXA可阻断乙酰胆碱在神经肌肉接头间的转运,从而有效降低靶肌群的肌张力,并具有选择性强、全身不良反应少等优点,已用于卒中后肢体痉挛的治疗^[9-10]。但是,也有研究提示多点注射BTXA诱发的疼痛等不适可能会加重肌痉挛^[6,11];那么,减少BTXA注射过程诱发的疼痛是否可以提高其抗痉挛疗效是个值得研究的问题。在本研究中,我们比较了BTXA溶入利多卡因与生理盐水治疗脑卒中偏瘫上肢肌痉挛的差异,发现BTXA联合利多卡因注射治疗可以显著

表2 两组患者治疗前后上肢痉挛MAS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肘关节 MAS	腕关节 MAS
治疗组(n=15)		
注射前	2.73±0.80	2.93±0.80
注射后 1d	2.20±0.78 ^②	2.27±0.70 ^②
注射后 2周	1.73±0.59 ^②	1.87±0.74 ^②
注射后 4周	1.40±0.51 ^②	1.67±0.89 ^②
注射后 12周	1.27±0.46 ^②	1.40±0.51 ^②
对照组(n=15)		
注射前	2.60±0.74	3.13±0.74
注射后 1d	2.93±0.96 ^{①③}	3.20±1.01 ^④
注射后 2周	2.07±0.70 ^②	2.20±0.68 ^②
注射后 4周	1.87±0.64 ^{②③}	1.93±0.70 ^②
注射后 12周	1.73±0.70 ^{②③}	1.87±0.52 ^{②③}

与组内治疗前比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与对照组比较:③ $P < 0.05$;④ $P < 0.01$

表3 两组患者治疗前后上肢运动功能FMA评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FMA 上肢部分评分
治疗组(n=15)	
注射前	17.47±7.00
注射后 1d	20.93±5.46 ^①
注射后 2周	32.47±7.70 ^①
注射后 4周	35.40±8.91 ^①
注射后 12周	45.13±9.20 ^①
对照组(n=15)	
注射前	18.60±6.65
注射后 1d	18.87±5.60
注射后 2周	26.07±8.39 ^{①②}
注射后 4周	29.87±9.26 ^①
注射后 12周	37.33±8.90 ^{①②}

与组内治疗前比较:① $P < 0.01$;与对照组比较:② $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后MBI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MBI
治疗组(n=15)	
注射前	41.67±6.73
注射后 1d	42.67±7.04
注射后 2周	65.00±9.26 ^①
注射后 4周	70.33±9.54 ^①
注射后 12周	74.67±9.35 ^①
对照组(n=15)	
注射前	42.33±8.42
注射后 1d	43.00±7.02
注射后 2周	60.00±12.68 ^①
注射后 4周	66.01±9.48 ^①
注射后 12周	67.11±10.31 ^{①②}

与组内治疗前比较:① $P < 0.01$;与对照组比较:② $P < 0.05$

减少注射部位疼痛,能够更加快速、有效地降低肌张力,提高上肢运动功能和活动能力。

多点肌内注射是BTXA治疗脑卒中后肌痉挛的常规方法,但是重复的局部多次注射会诱发疼痛等不适,甚至会影响注射治疗。局部浸润注射利多卡因具有快速的止痛作用,基于此,有研究将BTXA溶于利多卡因注射治疗多汗症,证实能够明显减少注

射部位疼痛,并且具有良好的安全性^[7,12]。我们将BTXA溶于利多卡因进行局部注射抗痉挛治疗,较常规溶于生理盐水进行局部注射治疗,可以显著减少注射部位疼痛。

卒中后进入痉挛期,快速、有效地降低偏瘫上肢肌张力,可以减弱或消除因痉挛严重所诱发的联合反应,对增进肢体之间的协调交互作用具有关键作用,这样才有助于肘关节伸展、前臂自然下垂、手指放松等随意动作的恢复。目前,BTXA作为一种选择性的神经肌肉接头阻滞剂,已经广泛地应用于脑和脊髓等中枢神经损害后痉挛的治疗,在有效地降低肌张力、增加关节活动度、提高ADL能力等方面均取得了很好的疗效^[3]。然而,BTXA阻断神经肌肉接头间乙酰胆碱转递而降低肌张力这个过程,一般需要2周才能充分发挥作用,甚至多点注射所诱发的疼痛还可能加重痉挛状态^[6,11]。局部浸润注射利多卡因除了具有止痛作用外,还能够迅速放松肌肉张力。因此,本研究比较BTXA分别溶于利多卡因与溶于生理盐水治疗脑卒中患者上肢肌痉挛发现,两组患者患侧上肢肌痉挛和运动功能,以及ADL在治疗后2周均可以呈现明显疗效:肌张力下降,上肢运动功能和活动能力评分提高。一直持续到治疗后第12周随访时,各项指标与治疗前基线相比差异仍有显著性意义。这也正如既往国内外临床研究所证实的,脑卒中后上肢痉挛患者注射BTXA辅以康复治疗可缓解其痉挛状态,功能活动及自理能力等方面也都有明显改善^[13-16]。我们发现治疗组患者在注射后1天上肢肘和腕关节改良Ashworth评分与基线比较均有显著改善,与对照组比较也存在明显差异。然而,对照组患者在注射BTXA后1d时,肘关节肌痉挛程度却是加重的,我们推测这可能与注射部位疼痛加重了痉挛而药物又尚未起效有关。除此之外,到第12周随访时,与对照组比较,治疗组患者上肢痉挛状态、运动功能和生活自理能力的改善仍然维持地更好,所以,BTXA联合利多卡因注射治疗不仅缓解肌痉挛更加迅速,而且能够使康复治疗的效果持续更久。

综上所述,BTXA联合利多卡因局部注射治疗是一种安全有效的方法,利多卡因快速的止痛和肌肉松弛作用,既可以减少单纯BTXA注射治疗诱发

的局部疼痛,还可能有助于BTXA弥散至神经肌肉接头间和阻断乙酰胆碱的转递。BTXA联合利多卡因能够更加快速、有效地降低脑卒中偏瘫上肢的肌痉挛,提高运动功能和活动能力,近期和远期疗效均明显优于单纯BTXA注射治疗,是一种值得进一步研究和推广应用的治疗方法。

参考文献

- [1] Krewer C, Hartl S, Müller F, et al. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(6):1039—1047.
- [2] Li F, Wu Y, Li X. Test-retest reliability and inter-rater reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in hemiplegic patients with stroke[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2014, 50(1):9—15.
- [3] Bollens B, Gustin T, Stoquart G, et al. A randomized controlled trial of selective neurotomy versus botulinum toxin for spastic equinovarus foot after stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(8):695—703.
- [4] 韩伯军,洪珊珊,陆敏智,等.肌电图联合电刺激引导注射肉毒毒素治疗脑卒中后上肢痉挛的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(9):716—718.
- [5] Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review[J]. Clin Ther, 2010, 32(14):2282—2303.
- [6] Santamato A, Panza F, Ranieri M, et al. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexing proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke[J]. J Neural Transm, 2013, 120(3):469—476.
- [7] Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(3):314—318.
- [8] 全国脑血管病会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,(29):379—380.
- [9] Baskaran P, Lehmann TE, Topchiy E, et al. Effects of enzymatically inactive recombinant botulinum neurotoxin type A at the mouse neuromuscular junctions[J]. Toxicon, 2013, (72):71—80.
- [10] Rogozhin AA, Pang KK, Bukharaeva E, et al. Recovery of mouse neuromuscular junctions from single and repeated injections of botulinum neurotoxin A[J]. J Physiol, 2008, 586(13):3163—3182.

(下转第250页)