

·临床研究·

A型肉毒毒素联合重复经颅磁刺激对脑卒中后下肢痉挛状态的疗效观察*

王虹¹ 袁华¹ 牟翔¹ 刘卫¹ 田永峰¹ 惠楠¹ 单守勤^{2,3}

摘要

目的:观察A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)注射联合重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对脑卒中后下肢肌肉痉挛状态的长期疗效和安全性。

方法:共选取80例脑卒中患者,均伴有下肢肌肉痉挛,随机分为常规治疗组、常规治疗+BTX-A治疗组、常规治疗+rTMS治疗组、常规治疗+BTX-A+rTMS治疗组,每组各20例患者。常规治疗组(A组)采用各种常规康复训练方法;常规治疗+BTX-A组(B组)的患者除了进行常规康复治疗外,还对下肢痉挛肌肉进行BTX-A注射;常规治疗+rTMS治疗组(C组)则除了常规康复训练,还进行rTMS治疗;而常规治疗+BTX-A+rTMS组(D组)除了进行常规康复治疗及注射BTX-A外,还给予患者rTMS治疗。治疗前和治疗后4周、8周和12周分别进行肌张力、下肢运动功能及ADL能力评定。

结果:①肌张力变化情况:4组患者治疗4周后,与治疗前相比,肌张力均有不同程度降低($P < 0.05$),8周后,A组肌张力有所回升,而B组、C组以及D组未见明显回升;12周时,A组肌张力进一步增加,与此同时,B组也有所回升,而C组与D组仍与8周时无显著差异,同时D组肌张力显著低于其余3组($P < 0.05$)。②运动及ADL能力变化情况:4组患者治疗4周后,运动功能和ADL能力均有所改善($P < 0.05$)。8周后,A组患者的运动功能及ADL能力再次出现下降,而其余3组患者未见下降;而12周时,与8周时相比,B组也出现下降,C组与8周时相比无明显变化,而D组则有进一步改善并优于其余3组($P < 0.05$)。

结论:A型肉毒毒素联合重复经颅磁刺激可以较持久地降低患者肌张力,也能够有效地提高患者的运动功能和ADL能力,为临床治疗脑卒中患者提供了新的思路。

关键词 脑卒中;肌痉挛;A型肉毒毒素;重复经颅磁刺激

中图分类号:R743.3, R454.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-09-936-05

The effect of botulinum toxin type A combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on spasticity of lower limbs in stroke patients/WANG Hong, YUAN Hua, MU Xiang, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(9): 936—940

Abstract

Objective: To investigate the effect of botulinum toxin type A (BTX-A) combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on spasticity of lower limbs in stroke patients.

Method: The stroke patients with spasticity of lower limbs were divided into four groups (n=20): conventional rehabilitation group (group A), conventional rehabilitation + BTX-A injection group (group B), conventional rehabilitation + rTMS group (group C), conventional rehabilitation + BTX-A injection + rTMS group (group D). Muscle tone, motor function and activities of daily living (ADL) were evaluated at 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.001

*基金项目:全军“十二五”重点课题(BWS11J003);国家科技部国际合作项目(2013DFA32610);国家自然科学基金资助项目(81271450)

1 第四军医大学附属西京医院,西安,710032; 2 济南军区青岛第一疗养院; 3 通讯作者

作者简介:王虹,女,主治医师; 收稿日期:2015-07-29

Result: ①Muscle tone: After 4 weeks treatment, muscle tone for all groups decreased comparing with those before treatment ($P<0.05$). After 8 weeks, the muscle tone in group A increased again, while no change in group B, C and D. At 12 weeks, the muscle tone in group A increased further. At the same time, the muscle tone in group B also exhibited a gradually increasing tendency, while no change in group C and D. The muscle tone in group D was lower than that of the other three groups. ②Motor function and ADL: Motor function and ADL were ameliorated at 4 weeks after treatment in all groups ($P<0.05$). After 8 weeks, in group A, the motor function and MBI decreased with no change in group B, C and D, which was similar to the changes of muscle tone. After 12 weeks, the motor function and MBI increase further for group D.

Conclusion: These data support that BTX-A combined with rTMS has long-term efficacy for motor function amelioration and the improvement of ADL for stroke patients.

Author's address Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032

Key word stroke; spasticity; botulinum toxin type A; repetitive transcranial magnetic stimulation

近年来,脑卒中的发病率呈现日益增高趋势,并逐渐趋于年轻化。存活的脑卒中患者中约50%—70%存在严重的功能障碍,这给家庭和社会带来了沉重的负担^[1]。这些功能障碍包含了运动功能障碍和高级神经功能障碍。运动功能障碍主要由以下三个因素导致:肌肉无力;软组织挛缩;肌肉过度活动。其中肌肉过度活动导致的肌肉痉挛状态是目前临床上运动功能障碍最为主要的原因,也是治疗的难点^[2]。

A型肉毒毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)注射是近年来用于治疗肌肉痉挛状态较为行之有效的方法,在临床上被广泛应用。A型肉毒毒素能够快速有效降低肌肉张力,疗效明显^[3]。但A型肉毒毒素注射只能作用于肌肉本身,疗效持续时间较短,并不能从根本上改善受损大脑对肌肉的易化作用,因此A型肉毒毒素注射3—6个月后,大部分患者的肌张力会出现再次升高^[4]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无痛、无创的刺激大脑的治疗方法,它可以易化皮质的中间神经元^[5],从而促进脑卒中后患者的运动功能恢复。本研究在注射A型肉毒毒素的基础上,联合运用重复经颅磁刺激治疗脑卒中后伴下肢痉挛状态患者,进行临床对照研究,观察其治疗效果,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年7月—2014年9月在西京医院康复理疗科住院的脑卒中患者80例,其中男性42例,女

性38例。纳入标准:①均符合1995年中华医学会全国第四届脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》诊断标准,并经CT和MRI证实的脑梗死或脑出血患者;②生命体征平稳48h后,病程1—6个月;③年龄40—70岁;④改良Ashworth痉挛评定均有下肢肌肉痉挛状态,且分级达到2级或2级以上患者;⑤口服抗痉挛药物效果差或不良反应大;⑥按临床神经功能缺损程度评分标准,分值在8—28分之间;⑦均签署知情同意书;⑧符合本研究排除标准。

排除标准:①体内无金属固定器(钛合金除外)或心脏起搏器;②无严重心肺疾病及癫痫;③排除妊娠、哺乳或既往有注射BTX-A史;④患有神经肌肉接头传递障碍性疾病;⑤合并严重的心、肝、肾等重要脏器功能不全患者,恶性肿瘤患者;⑥合并严重认知功能障碍、严重失语,以至严重影响医患交流。

80例患者按随机数字表法分为4组:常规治疗组(A组)、常规治疗+BTX-A治疗组(B组),常规治疗+rTMS治疗组(C组),常规治疗+BTX-A+rTMS组(D组),每组20例。经统计学分析,各组患者性别、年龄、治疗介入时间、偏瘫侧别等一般资料均无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规康复治疗:包括物理因子治疗、神经促进

表1 4组患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	治疗介入时间 (d)	偏瘫侧别(例)	
		男	女			左侧	右侧
A组	20	11	9	61.23±14.24	3.98±2.05	13	7
B组	20	12	8	60.89±15.16	4.02±3.17	9	11
C组	20	10	10	62.18±13.66	4.61±2.50	12	8
D组	20	9	11	61.99±15.02	4.35±3.28	11	9

技术(如 Bobath 方法、Brunnstrom 技术、PNF 技术、Rood 技术)、被动牵伸、支具固定、运动疗法等各种方法。每日 1 次,每次训练 40min,每周 6 天,共治疗 4 周。

1.2.2 BTX-A 注射:通过肌电图引导,测定痉挛明显肌肉,在痉挛明显肌肉的肌腹部进行多点注射。A 型肉毒毒素采用美国 Allergan 公司的保妥适 100U 溶于 2ml 生理盐水中,最大剂量不超过 600U。采用反向牵拉指压法^[6],注射的下肢肌肉包括胫后肌、半腱肌、半膜肌、髂内收肌、腓肠肌等。选择痉挛肌肉的肌腹中央部进针,根据肌群大小及痉挛程度,每个肌群注射 10—15 个位点,每个位点 5—10U,每个位点一般间隔 2cm。

1.2.3 rTMS 治疗:采用 YRD CCY- I 型磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),配圆形线圈,脉冲磁场峰值强度为 3T,刺激频率为 1Hz,强度 90%RMT,1200 个脉冲,刺激部位为健侧脑初级运动皮质区(M1 区),20min,每日 1 次,每周 6 天,共治疗 4 周。

1.3 康复评定

治疗前及治疗后 4 周、8 周及 12 周时,4 组患者由专人采用盲法进行康复评定:①肌张力评定:采用改良 Ashworth 痉挛评定量表(modified Ashworth scale, MAS)进行肌张力评定,分值越低下肢肌张力越低。②下肢运动功能评定:采用 Fugl-Meyer 评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)中,下肢功能评定部分,总分 34 分,分值越低表示下肢运动功能越差。③ADL 能力评定:采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评定。0—20 分生活完全依赖;21—40 分重度功能障碍,生活依赖明显;41—59 分中度功能障碍,生活需要帮助;≥60 分则是生活基本自理;正常为 100 分。分别对患者的肌张力、下肢运动功能及 ADL 能力进行评估。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 版软件包进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差表示,采用随机设计的方差分析,如不同组间差异有显著性意义,则进行 post hoc 多重比较。改良 Ashworth 痉挛分级采用非参数秩和检验。

2 结果

2.1 治疗前后各组患者肌张力变化情况

治疗前各组患者的肌张力水平无显著性差异($P>0.05$)。而经过 4 周的治疗,B 组与 D 组患者的肌张力要低于 A 组($P<0.01$),这说明,B 组和 D 组的治疗方法对于肌张力的降低更为有效。而 8 周后,A 组患者的肌张力有所回升。12 周后,A 组患者的肌张力已基本恢复至治疗前水平,此时 B 组患者的肌张力较 8 周时的水平也有所回升,而 C 组与 D 组患者的肌张力与 8 周时无明显变化,此时 D 组患者的肌张力显著低于其余 3 组患者水平($P<0.01$)。这说明,BTX-A 联合 rTMS 治疗可持久有效地降低患者的肌张力。见表 2。

2.2 治疗前后 3 组患者下肢运动功能及 ADL 能力变化情况

治疗前,4 组患者的运动功能及 ADL 能力均无显著性差异($P>0.05$)。而治疗 4 周后,各组患者的运动功能评分及 ADL 能力评分均有所提高($P<0.05$),说明,四组治疗方法均显著改善了患者的运动及 ADL 能力。而 8 周时,A 组与 B 组患者的运动功能及 ADL 能力再次出现下降。而此时 C 组及 D 组患者未出现下降趋势。至 12 周时,A 组患者的运动功能及 ADL 能力进一步下降,而 B 组患者的运动功能及 ADL 能力也出现了下降,而 C 组及 D 组患者未见变化,此时 D 组患者的运动功能及 ADL 能力显著高于其余 3 组患者水平($P<0.05$)。这说明 BTX-A 联合 rTMS 治疗同样有利于改善患者的运动功能与 ADL 能力。见表 3—4。

表 2 各组患者治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 12 周后肌张力评定结果

(例)

组别	治疗前						治疗 4 周后						治疗 8 周后						治疗 12 周后					
	0	1	1+	2	3	4	0	1	1+	2	3	4	0	1	1+	2	3	4	0	1	1+	2	3	4
A 组	0	0	0	7	7	6	0	0	4	9	4	3	0	0	3	9	5	3	0	0	1	6	7	7
B 组	0	0	0	6	8	6	4	3	7	6	0	0	4	4	7	5	0	0	3	5	8	4	0	0
C 组	0	0	0	6	7	7	0	1	5	7	5	2	0	2	4	7	5	2	1	2	5	5	4	3
D 组	0	0	0	8	7	5	4	5	6	5	0	0	4	6	5	5	0	0	4	8	4	4	0	0

表3 各组患者治疗前后FMA评分结果 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	治疗前	4周后	8周后	12周后
A组	3.56±1.21	8.18±2.14 ^②	6.88±2.13 ^②	6.74±2.38 ^①
B组	3.61±1.08	11.27±3.12 ^{②③}	11.16±1.68 ^{②④}	9.18±2.11 ^{②③}
C组	3.53±1.33	7.98±1.87 ^{②⑤}	7.66±1.19 ^{②⑤}	8.22±1.33 ^{②③}
D组	3.47±1.46	12.83±1.09 ^{②③⑥}	12.56±1.56 ^{②④⑥}	11.97±3.09 ^{②④⑤⑥}

与治疗前比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与A组比较:③ $P < 0.05$;④ $P < 0.01$;与B组比较:⑤ $P < 0.05$;与C组比较:⑥ $P < 0.05$

3 讨论

近年来,随着生活水平的提高,脑卒中的发病率呈现上升趋势。2007年的统计数据表明,每年脑卒中的发病率为200/100 000,其中大约有66.6%的患者能存活下来,但存活的患者中约有50.0%存在不同程度的躯体功能障碍^[1]。这给社会和家庭带来巨

表4 各组治疗后ADL评分结果

($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	治疗前	4周后	8周后	12周后
A组	48.72±12.65	66.39±13.17 ^②	54.36±15.88	52.29±21.12
B组	46.28±16.38	80.23±19.98 ^{②③}	71.36±13.69 ^{②④}	65.69±15.45 ^{①③}
C组	45.36±10.87	68.15±14.55 ^{②⑤}	70.29±10.32 ^{②③}	68.83±16.41 ^{②③}
D组	49.87±11.87	81.99±18.39 ^{②③⑥}	79.08±20.64 ^{②④⑥}	83.54±18.77 ^{②④⑤⑥}

与治疗前比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与A组比较:③ $P < 0.05$;④ $P < 0.01$;与B组比较:⑤ $P < 0.05$;与C组比较:⑥ $P < 0.05$

大的经济和精神负担。

偏侧躯体肌肉过度活动导致的痉挛状态是严重影响患者运动功能及ADL能力的主要原因之一,这严重阻碍了患者重返家庭、工作和社会。因此预防和减轻卒中后痉挛状态的发生是降低卒中后患者的致残率、改善患者生存质量的有效方法。

传统的缓解肌肉痉挛状态的方法为去除诱因、被动牵伸、神经促通等康复训练技术,但疗效有限,且疗效不够持久^[7]。如本研究所示,传统的康复方法可以在短期内改善患者的肌张力,提高其运动功能和ADL能力。但是治疗结束4周后(8周时),肌张力再次升高,而运动功能和ADL能力也随之下降。

近年来,BTX-A注射被广泛地应用于治疗脑卒中后肌痉挛,它可以局部作用于外周神经肌肉接头,抑制乙酰胆碱的过度释放,从而达到缓解痉挛状态的作用^[8]。但由于注射BTX-A数月后,新产生的神经肌肉接头会替代失去功能的神经肌肉接头,再加上脑卒中痉挛状态的根本原因是中枢对下位神经元的易化作用减弱,因此BTX-A注射降低肌张力也依然存在一定的局限性^[8-10]。在本研究中,我们发现,注射肉毒素后,患者的肌张力在一段时间内出现迅速下降的趋势,注射8周时,肌张力仍处以较低水平,但是12周时,患者的肌张力出现上升趋势,同时ADL能力及运动功能也出现下降趋势,这与BTX-A的代谢周期是相一致的,这说明,BTX-A的作用也具有可逆性,因此有必要寻求一种长久改善肌张力

的治疗方法。

TMS是近年兴起的一种无创性刺激大脑皮质的新技术^[11-12],本研究将BTX-A联合TMS治疗患者,结果发现,该组患者在治疗12周后,肌张力仍处于较低水平,ADL能力和运动功能较前显著提高。这提示我们,联合TMS和BTX-A治疗可有效持久地降低肌张力,同时相应地显著提高患者ADL能力及运动功能。究其原因,这是因为TMS产生的磁场能够无痛性穿透脑组织;如果电流的幅度、持续时间以及方向合适,在脑内诱导的电流可以使神经元及其轴突去极化,对中枢产生易化作用^[13-14]。TMS过去仅用于运动神经功能完整性的诊断,目前临床上已用于治疗受损的大脑皮质功能,进而提高康复治疗的效果^[15-16]。在本研究中,我们采用的是rTMS。rTMS指的是在保持刺激强度不变的情况下,以每秒1—20次或更高的刺激频率连续作用于某一脑部区域的一连串TMS脉冲。rTMS应用于脑卒中治疗的基本原理之一就是其可调节由脑卒中导致的运动皮质之间的兴奋性失衡,低频率rTMS可抑制大脑皮质的兴奋性,高频率则产生易化的作用,而且研究证实这种调节具有持续性的特点,其作用机制类似于神经突触反复激活后在海马区观察到的长时程抑制或长时程增强的突触活动^[15]。因此,rTMS的中枢作用较为持久,这也是rTMS能够持久有效改善肌张力的重要原因。在本研究中,我们采用低频rTMS刺激健脑M1区,它能够下调健脑的兴奋性,减弱对患侧半球的抑制作用,从而使得患侧半球的兴

奋性增加,这反而又能加强患侧半球对患侧肢体的易化作用,从而达到降低肌张力的目的。如本研究所示,常规治疗+rTMS治疗组患者的肌张力在三个评估时间点均处于较为稳定的水平,低于治疗前。此外,rTMS可对脑内血流动力学产生影响,低频rTMS可在短期内影响脑血流量,表现为刺激的同侧大脑中动脉脑血流量减少,且对侧脑血流量增加^[17-18],通过这些机制可改善脑功能,改善肢体的功能,进而提高ADL能力。因此我们各取所长,采用BTX-A联合rTMS治疗,如结果所示,更能有效持久地降低肌张力,提高ADL能力。

当然,在本研究中,我们采用的是改良Ashworth痉挛评定量表评估下肢肌痉挛状态。由于我们的入组标准中并未限定是特定某一块肌肉的痉挛,因此有可能出现两组患者不同肌肉出现痉挛的情况,这会降低本研究结果的精确性。因此,在本课题组下一步的研究中,我们将选取同一肌肉出现痉挛的患者,并结合表面肌电技术,来探讨rTMS结合肉毒素注射技术的疗效,这将会大大增加研究的精确性。

综上所述,常规康复治疗、BTX-A注射、rTMS三种方法均能降低肢体肌张力,改善痉挛状态。而将三者联合起来,将能起到更持久的降低肌张力的作用,对肢体功能的改善及ADL能力的提高均有很大的作用。文献中将三者联合应用的报道较少,本研究证实三者联合可更好地改善脑卒中患者的肢体功能及生存质量,为今后脑卒中痉挛状态的治疗提供了更好的方法。

参考文献

- [1] 贾建平.神经病学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2008.171.
- [2] 王文清,杨晓莲,姜贵云,等.脑卒中运动功能障碍康复的新进展[J].中国康复医学杂志,2007,22(2):188—190.
- [3] 王强.A型肉毒毒素在脑卒中后痉挛治疗中的应用进展[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(9):711—713.
- [4] Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, et al. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review[J]. Phys Ther, 2014, 94(11): 1569—1581.
- [5] Yang HY, Liu Y, Xie JC, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on synaptic plasticity and apoptosis in vascular dementia rats[J]. Behav Brain Res, 2015, 281(3):149—155.
- [6] 窦祖林.痉挛-评估与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2004.251—259.
- [7] 迟相林,郭兆荣,王道珍,等.联合中医按摩及神经促通技术治疗脑卒中后偏瘫肢体痉挛的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2008,30(4):282—284.
- [8] 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.
- [9] Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm[J]. Arch Ophthalmol, 1985, 103(3):347—350.
- [10] de Boulle K, de Almeida AT. Addressing recent concerns in comparative studies of botulinum toxin type A[J]. J Cosmet Laser Ther, 2010, 12(5):246—248.
- [11] 杨雅琴,邢德利,赵性泉,等.经颅磁刺激对急性脑梗死患者运动功能的影响[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):516—517.
- [12] Gunduz A, Kumru H, Pascual-Leone A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(7): 712—718.
- [13] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential[J]. Neurology, 2007, 68(7):484—488.
- [14] Rusu CV, Murakami M, Ziemann U, et al. A model of TMS-induced I-waves in motor cortex[J]. Brain Stimul, 2014, 7(3):401—414.
- [15] Oliveri M, Torriero S, Koch G, et al. The role of transcranial magnetic stimulation in the study of cerebellar cognitive function[J]. Cerebellum, 2007, 6(1):95—101.
- [16] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(7):641—656.
- [17] Rollnik JD, Düsterhöft A, Däuper J, et al. Decrease of middle cerebral artery blood flow velocity after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorso-lateral prefrontal cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(6): 951—955.
- [18] Lee L, Siebner H, Bestmann S. Rapid modulation of distributed brain activity by transcranial magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Behav Neurol, 2006, 17(3—4): 135—148.