

·临床研究·

## 关节腔注射 A 型肉毒毒素治疗卒中后肩痛的疗效观察\*

王琳<sup>1</sup> 吴艺玲<sup>1</sup> 脱淼<sup>1</sup> 沈娜娜<sup>1</sup> 李铁山<sup>1,2</sup>

### 摘要

**目的:**比较关节腔注射 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTA)与类固醇治疗卒中后肩痛的疗效。

**方法:**46 例卒中后肩痛患者随机分为治疗组和对照组,超声引导下行关节腔注射,治疗组注射 A 型肉毒毒素和利多卡因,对照组注射曲安耐德和利多卡因。治疗前、治疗后即刻、1 周后、4 周后对患者进行评定。内容包括视觉模拟评分(VAS);Fugl-Meyer 简式运动功能评定上肢部分;肩关节屈、外展、外旋被动关节活动度(ROM)。

**结果:**治疗后即刻和 1 周后,两组 VAS 降低,与治疗前差异均有显著性意义( $P < 0.05$ );4 周后治疗组仍有差异( $P < 0.05$ ),对照组与治疗前无差异。两组的 Fugl-Meyer 简式运动功能评定在治疗后即刻和 1 周后均无改善,4 周后两组评分均提高,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。治疗后即刻,两组外旋 ROM 改善,与治疗前差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ),治疗组 4 周后仍有差异( $P < 0.05$ ),对照组 1 周后和治疗前差异无显著性意义。治疗 1 周后,对照组屈曲 ROM 改善,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ );4 周后治疗组屈曲 ROM 改善,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),对照组与治疗前无差异。两组外展 ROM 较治疗前无明显改善。

**结论:**关节腔注射 BTA 能减轻卒中后肩痛的疼痛程度,并改善肩关节 ROM,疗效可能优于曲安耐德。

**关键词** 卒中后肩痛;A 型肉毒毒素;关节腔注射

中图分类号:R743.3, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2017)-01-0048-05

An observation of efficacy for intra-articular injection of botulinum toxin type A on post-stroke shoulder pain/WANG Lin, WU Yiling, TUO Miao, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32 (1): 48—52

### Abstract

**Objective:** To compare the efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type A (BTA) or steroid on post-stroke shoulder pain (PSSP).

**Method:** Forty-six patients with PSSP were randomly divided into treatment group and control group. BTA and steroid were injected in the glenohumeral joints under echographic guidance for all patients. BTA and lidocaine were injected for treatment group while triamcinolone acetonide and lidocaine for control group. We assessed the patients for 4 times - before treatment, after treatment immediately, 1 and 4 weeks after treatment. The evaluation methods included visual analogue score (VAS), Fugl-Meyer upper-extremity score and passive range of motion (ROM) of shoulder flexion, abduction and external rotation.

**Result:** Immediately after treatment and 1 week later, VAS of two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and after 4 weeks the scores for treatment group were still lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in the control group. There were no changes in two groups for Fugl-Meyer upper-extremity scores immediately after treatment and 1 week later, but the scores

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.01.011

\*基金项目:青岛市民生科技计划(13-1-3-34-nsh)

1 青岛大学附属医院康复医学科,青岛,266003; 2 通讯作者

作者简介:王琳,女,硕士,主治医师; 收稿日期:2015-09-14

increased significantly after 4 weeks in two groups ( $P < 0.05$ ). The ROM of external rotation in two groups improved significantly after treatment immediately ( $P < 0.05$ ), and after 4 weeks ROM of the treatment group were still better than that of pre-treatment ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference between pre-treatment and 1 week later in the control group. 1 week after treatment, ROM of flexion significantly improved in the control group ( $P < 0.05$ ). 4 weeks after treatment, the ROM of flexion of control group returned to the pre-treatment level, while the ROM of flexion of treatment group was better than that of pre-treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant improvement in abduction of two groups.

**Conclusion:** BTA intra-articular injection reduced pain severity and improved shoulder ROM, possibly with better efficacy than triamcinolone acetonide for patients with PSSP.

**Author's address** Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, 266003

**Key word** post-stroke shoulder pain; botulinum toxin type A; intra-articular injection

卒中后肩痛(post-stroke shoulder pain, PSSP)是卒中患者的常见并发症,在发病后几周至6个月出现,一些研究发现72%的卒中患者出现肩痛,特别是严重偏瘫患者,也有研究显示发生率为37%,发生率降低可能与强化的和早期的关节活动度(range of motion, ROM)训练有关<sup>[1]</sup>。PSSP严重影响患者生存质量和运动功能恢复,延长住院时间,并可引起抑郁失眠等并发症。

PSSP的病因尚不明确,粘连性关节囊炎可能是卒中后期导致肩痛的重要原因,关节造影和MRI均发现PSSP患者偏瘫侧肩关节粘连性关节囊炎发生率明显升高<sup>[2-3]</sup>;除肩周局部损伤以外,中枢性神经病理性痛也与PSSP密切相关<sup>[4]</sup>。

关节腔注射A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTA)治疗骨性关节炎和类风湿性关节炎所致的难治性肩痛,已被证实有效<sup>[5-6]</sup>;BTA治疗神经病理性痛的疗效和机制也被广泛研究<sup>[7-8]</sup>。粘连性关节囊炎和神经病理性痛是病程较长的PSSP的重要原因,关节腔注射BTA能减轻粘连性关节囊炎所致的疼痛和神经病理性痛,所以可能对PSSP有效。有文献报导采用关节腔注射BTA治疗5例难治性PSSP患者,肩痛较治疗前减轻,但未做随机对照研究<sup>[9]</sup>。为进一步研究关节腔注射BTA能否有效治疗PSSP,我们设计本实验,拟采用随机对照的方法比较关节腔注射BTA与类固醇的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:①符合第四届脑血管病会议通过的

脑血管病诊断标准<sup>[10]</sup>,并经头颅CT或MRI确诊的初次发病患者;②病程 $\geq 3$ 个月;③一侧肢体功能障碍;④患者肩关节屈、外展、外旋活动过程中出现疼痛,视觉模拟评分(visual analogue score, VAS) $\geq 4$ 分,伴或不伴自发性疼痛;⑤均签署知情同意书。

排除标准:①严重的心、肺、肝、肾等脏器疾病或器官衰竭;②恶性肿瘤、四肢瘫、聋哑或有痴呆、精神病;③严重失语或构音障碍影响评定;④卒中前患有肩周炎、颈部或肩关节外伤等所致肩部疼痛;⑤3个月内曾行患侧肩关节周围疼痛注射治疗;⑥不能随访的患者。

按照上述标准进行筛选,2013年10月—2014年12月,我院康复科门诊及住院患者共46例纳入实验。按照纳入研究的先后顺序,对应提前做好的随机序号,随机分为治疗组和对照组。脱落7例,39例患者完成实验,治疗组19例,对照组20例,两组患者性别、年龄、病程、卒中类型、是否合并痉挛状态等一般资料比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

本研究采用的BTA是兰州生物制品研究所有限责任公司生产的冻干粉剂,BTA 100U,用2ml生

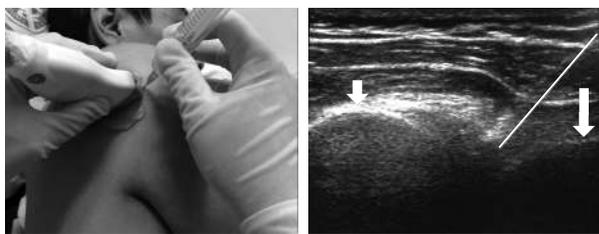
表1 两组患者一般资料对比

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁)	病程 (月)	卒中类型 (例)		痉挛状态 (例)	
		男	女			缺血性	出血性	有	无
治疗组	19	11	8	59.5 $\pm$ 9.5	3.6 $\pm$ 0.9	9	10	10	9
对照组	20	12	8	62.7 $\pm$ 11.0	3.5 $\pm$ 0.8	14	6	13	7

理盐水稀释;曲安耐德注射液 40mg,用 1ml 生理盐水稀释;2%利多卡因 1ml,用 1ml 生理盐水稀释。治疗组注射 100U BTA 和 2ml 1%利多卡因;对照组注射 40mg 曲安耐德和 2ml 1%利多卡因。

两组患者均在超声引导下行关节腔注射,以确保药物准确注射入关节腔。患者侧卧位,患侧在上,上臂内收位,探头置于肩后部肩胛冈下方,从探头侧面进针,平面内穿刺,将药物注入盂肱关节后部,如图 1 所示<sup>[11]</sup>。注射后两组患者常规药物及康复治疗继续进行。

图 1 进针位置及超声图像



注:左图示探头及进针位置;右图示超声图像。长箭头为肱骨头,短箭头为关节盂,直线为进针方向。

### 1.3 疗效评定标准

所有患者于治疗前、治疗后即刻、治疗 1 周后、治疗 4 周后进行疗效评定,均由同一位治疗师进行评定,该治疗师不参与注射治疗。评定项目包括:VAS,采用数字评分法,0 表示无疼痛,疼痛增强时依次增加点数,10 表示最剧烈的疼痛;Fugl-Meyer 简式运动功能评定上肢部分;肩关节被动 ROM,包括屈、外展、外旋(采用肩关节内收位,保持肱骨紧贴躯

干、肘关节屈曲 90°,做肩关节外旋)。

### 1.4 统计学分析

用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验;计量资料用均数±标准差表示,ROM 比较用 *t* 检验,VAS、Fugl-Meyer 简式运动功能评定比较用秩和检验。

## 2 结果

治疗后即刻、1 周后,治疗组和对照组 VAS 降低,与治疗前差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ),4 周后治疗组 VAS 与治疗前差异仍有显著性意义( $P < 0.05$ ),对照组与治疗前差异无显著性意义,两组 4 周后组间差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。Fugl-Meyer 简式运动功能评定治疗组和对照组治疗后即刻、1 周后与治疗前差异均无显著性意义,4 周后两组评分均提高,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

肩关节 ROM 比较显示,治疗后即刻,治疗组和对照组外旋 ROM 改善,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ );1 周后和 4 周后,治疗组差异仍有显著性意义,对照组和治疗前差异无显著性意义。治疗后 1 周,对照组屈曲 ROM 改善( $P < 0.05$ ),治疗组与治疗前差异无显著性意义;4 周后对照组与治疗前差异无显著性意义,治疗组屈曲 ROM 改善,与治疗前差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),且与对照组差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。治疗组和对照组外展活动度与治疗前差异均无显著性意义。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后疼痛程度、运动功能评分比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

时间	VAS		Fugl-Meyer 简式运动功能评定	
	治疗组(19 例)	对照组(19 例)	治疗组(20 例)	对照组(20 例)
治疗前	7.7±1.8	8.0±1.7	11.5±4.4	11.2±4.8
治疗后即刻	5.3±1.6 <sup>①</sup>	6.1±1.5 <sup>①</sup>	11.6±4.6	11.3±4.9
治疗后 1 周	5.5±1.8 <sup>①</sup>	6.3±1.4 <sup>①</sup>	11.5±4.5	11.3±4.9
治疗后 4 周	5.4±1.8 <sup>①②</sup>	7.8±1.4	11.9±4.8 <sup>①</sup>	11.5±5.1 <sup>①</sup>

与组内治疗前比较:① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后同时时间点比较:② $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后肩关节屈、外展、外旋 ROM 比较

( $\bar{x} \pm s$ , °)

时间	屈		外展		外旋	
	治疗组(19 例)	对照组(20 例)	治疗组(19 例)	对照组(20 例)	治疗组(19 例)	对照组(20 例)
治疗前	89.5±12.9	86.5±8.7	80.2±7.8	77.9±9.1	29.9±11.0	27.5±13.4
治疗后即刻	89.7±13.3	86.8±8.5	81.9±7.3	78.5±10.1	34.0±10.7 <sup>①</sup>	30.3±12.9 <sup>①</sup>
治疗后 1 周	90.4±12.8	89.0±8.5 <sup>①</sup>	80.2±6.6	77.2±11.1	34.4±10.2 <sup>①</sup>	28.0±11.7
治疗后 4 周	93.2±14.5 <sup>①②</sup>	85.2±7.8	80.5±7.1	76.8±9.7	33.2±9.7 <sup>①</sup>	27.1±12.5

与组内治疗前比较:① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后同时时间点比较:② $P < 0.05$

### 3 讨论

PSSP 发生率高且危害大,发病机制尚不明确,可能与肩关节半脱位、肌张力异常、患肢摆放不当、被动活动或体位变化时损伤肩关节、肩手综合征、肩关节周围神经损伤、肩袖撕裂、粘连性关节囊炎、神经病理性疼痛等有关。目前临床上针对 PSSP 的治疗方法很多,包括良肢位摆放,早期康复训练和肩关节活动;肩部吊带;经皮神经电刺激、高频电、冷疗、热疗等物理疗法;功能性电刺激;Bobath 技术、Brunnstrom 技术、Rood 技术等神经发育疗法;口服非甾体类消炎药、类固醇;局部注射局麻药、类固醇;肩胛上神经阻滞;痉挛肌肉肉毒毒素注射等<sup>[12]</sup>。但临床疗效仍不能让人满意,一旦肩痛出现,即使综合应用各种治疗手段,也经常会出现疼痛缓解不明显且持续较长时间。对于应用各种物理治疗手段疗效不佳且病程较长的难治性肩痛,局部注射局麻药、类固醇、肩胛上神经阻滞能缓解疼痛,但持续时间较短。

本实验采用关节腔注射 BTA 或曲安耐德治疗病程超过 3 个月的偏瘫肩痛患者 46 例,无严重不良反应,因患者活动不便不能复诊,失访 7 例患者。实验结果显示,注射 BTA 和利多卡因后即刻疼痛减轻,1 周和 4 周后仍有效,作用时间较曲安耐德和利多卡因持久。Fugl-Meyer 评定 1 周后无变化,原因可能是该评定反映的是上肢主动运动功能,尽管 1 周后肩痛减轻,但卒中导致的运动功能障碍无好转,这与原发性关节炎肩痛缓解后立即出现功能改善不同,4 周后治疗组和对对照组均好转,可能与后期的康复训练有关。因患者肩关节主动 ROM 不只与肩痛有关,更受到运动功能的影响,短时间内变化较小,本实验测量被动 ROM。治疗组 4 周后肩屈、外旋较治疗前改善,而对照组 4 周后 ROM 改善不明显,这可能与 BTA 止痛效果持续时间长,有利于给予患者被动关节活动,和 BTA 有抑制关节纤维化的作用有关。治疗后即刻,外旋 ROM 提高,这可能是因为偏瘫肩痛对外旋影响较大,疼痛减轻后,因疼痛导致的被动活动受限有改善。外展 ROM 有扩大的趋势,但无显著性意义,可能是样本量较小所致。

临床上早有应用肉毒毒素注射治疗 PSSP 的方法,给药方式主要是肌肉注射,因认为肩周肌肉尤其是肩胛下肌痉挛是引起肩痛的重要原因,多在肩胛

下肌注射肉毒毒素,研究结果差异较大,有报导注射后肩痛及活动度改善,也有研究认为对缓解疼痛作用不大<sup>[13-14]</sup>。原因可能是引起 PSSP 的原因包括痉挛,但不局限于痉挛,对于合并其他原因的肩痛,仅处理肩胛下肌痉挛可能疗效不佳。

痉挛和 PSSP 的关系仍有争议,上肢严重痉挛的患者不一定出现肩痛,而肩痛的患者也可以肌张力低下,部分上肢主动运动恢复较好、Brunnstrom 分期达到 VI 级的患者仍出现肩痛。本实验入组患者既有合并上肢痉挛者,也有无痉挛者,因样本量较少,没有比较关节腔注射 BTA 对痉挛和非痉挛患者的疗效差异。

一项循证医学的系统性回顾总结了 BTA 治疗肩痛的疗效,共收集 6 个随机对照实验,包括肌肉注射 BTA 治疗 PSSP 和关节腔注射 BTA 治疗关节炎肩痛,结果显示,痉挛型偏瘫和关节炎所致的肩痛,注射 BTA 都能减轻疼痛并改善肩功能,而且对疼痛合并痉挛的 PSSP,缓解疼痛的效果优于减轻痉挛<sup>[15]</sup>。近年来研究发现 BTA 不仅有肌松作用,能缓解痉挛导致的疼痛,还有独立的镇痛作用,止痛效果可以在肌肉松弛前出现;肌张力恢复后,止痛作用仍可持续存在,甚至在未出现肌松的情况下也能缓解疼痛,其治疗神经病理性痛的疗效也被临床和动物实验证实。

BTA 给药方式最常用的是肌肉注射,也可采用皮下注射或关节腔注射等,本实验采用关节腔注射而不是肌肉注射,是因为病程较长的 PSSP 常合并粘连性关节囊炎,关节腔注射对粘连性关节囊炎有效,而且部分患者上肢肌张力不高,没有合适的靶肌肉进行肌肉注射。粘连性关节囊炎已经被认为是 PSSP 的原因之一,偏瘫患者出现的平均时间为 3 个月。早年用关节造影术研究发现发生率高达 77%,近年来常用 MRI 评估粘连性关节囊炎,发现 PSSP 多数患者表现为关节囊增厚,关节囊对比度增强,肩袖间隔对比度增强,可以诊断为粘连性关节囊炎<sup>[2]</sup>。粘连性关节囊炎分为原发性和继发性,自发性关节炎属于原发性,卒中后粘连性关节囊炎属于继发性,两者在发病机制上有相同之处。已有实验证实,关节腔内注射 BTA 可以治疗原发性关节炎导致的难治性肩痛<sup>[6]</sup>,本实验发现关节腔内注射 BTA 可能对难治性 PSSP 也有作用。其作用机制可能是直接作用

于痛觉传导通路,抑制关节腔P物质、降钙素基因相关肽、谷氨酸等神经递质的释放,直接抑制外周神经伤害感受器发生敏化,从而间接减少脊髓神经元的中枢敏化<sup>[16]</sup>;抑制Rho GTP酶诱导的炎症激活,并直接抑制成纤维细胞增生而减少纤维化,防止出现关节粘连<sup>[17]</sup>。

本实验对照组关节腔注射曲安耐德。关节腔和肩峰下滑囊注射皮质类固醇治疗PSSP在临床上也被应用,但疗效尚有争议,有文献报导针对卒中后肩痛患者,关节腔连续三次注射曲安耐德,3周后疼痛没有明显减轻<sup>[18]</sup>。本实验发现注射曲安耐德和利多卡因的患者,注射后即刻疼痛减轻,1周后仍有效果,但疗效维持不到4周。炎症也是引起PSSP的原因之一,曲安耐德的抗炎作用可以治疗炎症损伤导致的PSSP,而且关节腔注射吸收缓慢,药效维持时间可达1—2周,这可能是曲安耐德注射1周后VAS和肩屈ROM改善的原因。

关节腔注射BTA治疗关节疼痛,2—14天起效,最佳镇痛时间持续4—12周,镇痛效果可维持3—13个月<sup>[19]</sup>。本实验观察时间较短,发现注射4周后对缓解肩痛仍有效,但未观察更长期的疗效。本实验未观察痉挛与非痉挛患者的疗效差异,因肩胛下肌注射BTA能缓解痉挛所致的PSSP,对于合并痉挛的患者,关节腔和肩胛下肌同时注射BTA可能对改善运动功能效果更明显,这有待于进一步研究。

综上所述,关节腔注射BTA能减轻病程3个月以上卒中患者PSSP的疼痛程度,改善肩关节ROM,长期疗效可能优于曲安耐德。肩痛减轻后配合康复训练有助于提高运动功能。

## 参考文献

[1] Frontera WR, Jette AM, Carter GT, et al. DeLisa物理医学与康复医学理论与实践[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2013:430.  
[2] Távora DG, Gama RL, Bomfim RC, et al. MRI findings in the painful hemiplegic shoulder[J]. Clin Radiol, 2010, 65(10): 789—794.  
[3] Rizk TE, Christopher RP, Pinals RS, et al. Arthrographic studies in painful hemiplegic shoulders[J]. Arch Phys Med

Rehabil, 1984, 65(5):254—256.  
[4] Meyke Roosink, Alexander CH Geurts, Maarten J IJzerman. An ongoing debate on post-stroke pain classification[J].The Lancet Neurology, 2010,9:344.  
[5] Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Transl Res, 2009, 153(5):205—216.  
[6] Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, et al. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain[J]. Toxicon, 2009, 54(5):658—667.  
[7] 庄宇,肖礼祖,张德仁.A型肉毒毒素对腰前根切除大鼠模型中辣椒辣素受体表达的影响[J].实用疼痛学杂志,2010,6(2):88—97.  
[8] Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management [J]. Korean J Pain, 2011, 24(1):1—6.  
[9] Castiglione A, Bagnato S, Boccagni C, et al. Efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type A in refractory hemiplegic shoulder pain[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(7):1034—1037.  
[10] 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):379.  
[11] Samer N.Narouze. Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management[M].New York:Springer, 2011:330—331.  
[12] 邹智,王宁华.脑卒中后肩关节功能障碍的循证康复治疗[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(7):548—550.  
[13] 张安静,李放,吴军发,等.肉毒毒素注射为主治疗偏瘫肩痛[J].中国康复,2012,27(1):76.  
[14] 毕胜,罗渝昆,王月香,等.超声引导下的肩胛下肌外侧(腋下)入路肉毒毒素注射[J].中国康复医学杂志,2012,27(5):420—422.  
[15] Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review[J]. J Rheumatol, 2011, 38(3):409—418.  
[16] 茹靖涛,曹靖,秦涛.A型肉毒杆菌毒素对佐剂关节炎大鼠的镇痛作用[J].中华实验外科杂志,2012,4(29):735—737.  
[17] Namazi H, Torabi S. Novel use of botulinum toxin to ameliorate arthrofibrosis: an experimental study in rabbits[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(5):715—718.  
[18] Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(4): 347—356.  
[19] Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain [J]. Neurotox Res, 2006, 9(2—3):179—188.