

A型肉毒毒素联合冲击波疗法对脑卒中后下肢痉挛状态的疗效观察*

王虹¹ 赵晨光¹ 袁华¹ 刘卫¹ 袁鸿儒¹ 惠楠¹ 牟翔^{1,2}

摘要

目的:观察A型肉毒毒素(BTX-A)注射联合体外冲击波疗法(ESWT)对脑卒中后下肢肌肉痉挛状态的疗效和安全性。

方法:共选取60例脑卒中患者,均伴有下肢肌肉痉挛(小腿三头肌痉挛为主),随机分为常规治疗组、常规治疗+BTX-A治疗组、常规治疗+BTX-A+ESWT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,每日1次,每周6次,共治疗4周;常规治疗+BTX-A组(B组)的患者除了进行常规康复治疗外,还对小腿痉挛肌肉进行BTX-A注射;而常规治疗+BTX-A+ESWT组(C组)除了进行常规康复治疗及局部注射BTX-A外,还给予患者小腿三头肌进行ESWT治疗,每周1次,治疗4周。治疗前和治疗后1周、4周和16周分别进行踝关节跖屈肌群肌张力、下肢运动功能以及日常生活活动(ADL)能力评定。

结果:①肌张力变化情况:三组患者治疗1周后,与治疗前相比,A组和B组略有下降,但是C组肌张力显著性降低($P < 0.05$)。4周后,A、B、C组肌张力均显著性下降($P < 0.05$),而B组、C组较A组效果更为佳($P < 0.05$)。16周随访,A、B、C组肌张力均有所回升,但B、C组肌张力较治疗前仍降低($P < 0.05$),且C组优于B组($P < 0.05$)。②运动及ADL能力变化情况:三组患者治疗1周后,A、B、C组患者的运动功能及ADL能力无明显改善;4周后,三组运动功能和ADL能力均有所改善($P < 0.05$),B组、C组改善较A组更好($P < 0.05$)。而16周时,A组、B组运动功能和ADL能力出现下降,B组、C组相比虽有下降,但仍优于A组($P < 0.05$)。

结论:A型肉毒毒素联合冲击波疗法可以迅速并且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,对脑卒中后肢体痉挛有明显改善作用。

关键词 脑卒中;痉挛状态;A型肉毒毒素;体外冲击波疗法

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2017)-07-0773-06

The effect of botulinum toxin type A combined with extracorporeal shock wave therapy on spasticity of lower limbs in stroke patients/WANG Hong, ZHAO Chenguang, YUAN Hua, et al//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017,32(7): 773—778

Abstract

Objective: To observe the efficacy and safety of botulinum toxin type A (BTX-A) injection combined with extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in the treatment of lower limb muscle spasm after stroke.

Method: A total of 60 stroke patients associated with lower extremity muscle spasms (triceps spasm) were enrolled in this study, and were randomly divided into routine treatment group, routine treatment+BTX-A treatment group and routine treatment+BTX-A+ESWT treatment group, with 20 patients in each group. The routine treatment group (group A) was given various conventional methods of rehabilitation training(1 times a day, 6 times a week, a total of 4 weeks of treatment), conventional treatment +BTX-A group (group B) the patients were given conventional rehabilitation treatment and BTX-A injection on muscle and leg cramps as well, rou-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.008

*基金项目:国家科技部国际合作项目(2013DFA32610);国家自然科学基金项目(81271450);陕西省国际合作与交流项目(2015KW-035)

1 第四军医大学附属西京医院,陕西西安,710032; 2 通讯作者

作者简介:王虹,女,主治医师; 收稿日期:2016-11-17

tine treatment +BTX-A +ESWT group (group C) were given routine rehabilitation therapy, local injection of BTX-A and triceps EWST treatment(1 times a week for 4 weeks). Muscle tension, function of movement in lower limb and activity of daily life (ADL) were assessed at the 1st week, 4st week and 16st week after treatment.

Result: ①After 1 week of treatment, group A and B had no obvious changes, while the degree of muscle tension in groups C decreased significantly ($P<0.05$). After 4 weeks, muscle tension of all three groups decreased ($P<0.05$). Group B and group C had better results than group A ($P<0.05$). After 16 weeks follow-up, three groups of muscle tension all increased, but the muscle tension in group B and group C is still lower than the other two groups ($P<0.05$), and group C is better than group B ($P<0.05$).②After 1 weeks of treatment, function of movement and activity of daily life in the three groups had no obvious improvement. After 4 weeks of treatment, function of movement and activity of daily life in three groups were improved ($P<0.05$) with more significant improvement in group B and group C ($P<0.05$). After 16 weeks of treatment, function of movement and activity of daily life in all three groups decreased, but group B and group C is still better than group A ($P<0.05$).

Conclusion: Botulinum toxin type A combined with extracorporeal shock wave therapy had rapid and more lasting effects on spasticity of lower limbs in stroke patients. It can effectively improve the patient's motor function and activity of daily life, and decrease the limb spasm after stroke.

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

Key word stroke; spasticity; botulinum toxin type A; extracorporeal shock wave therapy

近年来脑血管发病率逐年提高,病死率和致残率都很高。临床流行病学研究发现我国每年约200万人新发脑卒中,存活的患者中约50%—70%遗留不同程度的功能障碍,这给家庭和社会带来了沉重的经济负担和护理负担^[1]。痉挛是上位运动神经元损害的特征性表现,也是脑卒中最常见并发症之一,常伴有随意运动障碍,并可以引起关节僵硬、肌无力、疼痛等并发症,下肢肌肉痉挛影响患者的步行功能,出现姿势异常、平衡障碍,严重妨碍患者的日常生活活动和参与社会活动的的能力,影响患者生存质量^[2]。严重的痉挛会加重患者的功能障碍,有时则成为主要问题,如何合理、有效的缓解痉挛一直是我們期待解决的一个问题。

目前常用治疗痉挛的方法包括被动牵伸、物理因子疗法、神经促通技术、口服抗痉挛药物、局部神经化学阻滞、鞘内注射巴氯芬、外科手术等^[3-5]。这些方法虽然有治疗效果,但在有效性、安全性和经济性等方面都存在各自的缺陷。研究高效、迅速、持久、副作用少的痉挛治疗方法为当前康复医学科的重要课题之一。

A型肉毒毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)注射可显著改善肌肉痉挛,安全有效,近年来在临床上

被广泛应用^[6]。但A型肉毒毒素注射只能作用于神经肌肉接头本身,抑制突触前膜对乙酰胆碱的释放。但这种化学去神经作用是暂时的,当突触功能恢复到原来的神经肌肉接头,药物作用消失。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^[7]。而且BTX-A受应用剂量的限制,对全身性或严重肌肉痉挛效果不明显。此外肌肉纤维化或者变性,将降低注射有效性,少数患者体内可产生中和性抗体也会降低治疗效果。

体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)利用能量转换和传递原理,使相邻组织之间形成能量梯度差及扭拉力,产生空化效应,导致一系列物理及生物学效应,松解粘连组织,从而缓解痉挛^[8]。目前国外研究报道,ESWT对上运动神经元损伤患者的痉挛状态具有良好的治疗效果^[9-10]。提示将A型肉毒毒素注射技术结合体外冲击波治疗,直接作用局部痉挛的肌肉是否能够更为有效迅速的改善患者的肌张力,从而更为持久的改善其运动功能?因此本研究在注射A型肉毒毒素的基础上,联合运用冲击波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。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2016年1月在西京医院康复医学科住院的脑卒中恢复期患者60例,均伴有下肢痉挛,其中男性32例,女性28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,意识清楚、查体配合、无认知功能障碍、无严重失语;③病程3—12个月;④年龄35—65岁之间;⑤患侧肢体Brunnstrom运动功能II—IV期;⑥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;⑦口服抗痉挛药物效果差或不良反应大;⑧肉毒毒素治疗及冲击波治疗前均签署知情同意书。

排除标准:①病情不稳定,进展性脑卒中或继发性脑卒中;②小腿局部有金属固定器(钛合金除外)或安装心脏起搏器;③伴有严重心肺疾病及癫痫;④排除妊娠、哺乳或既往有注射BTX-A史;⑤患有神经肌肉接头传递障碍性疾病;⑥合并严重的肝、肾等重要脏器功能不全患者,严重骨质疏松患者、恶性肿瘤患者;⑦合并严重认知功能障碍、严重失语,以至影响医患交流;⑧凝血功能障碍及深静脉血栓;⑨目标治疗区域局部感染及皮肤破溃患者。

剔除和脱落标准:①入组后发现不符合纳入标准或符合排除标准;②治疗过程中再次出现脑卒中或出现其他严重并发症,不宜继续治疗的;③接受本治疗方案以外的降低肌张力的治疗;④依从性差,不能完成既定治疗方案的;⑤盲法中被破盲的病例。

终止标准:①病情加重不适宜继续治疗的,但已超过1/2疗程的应计入疗效统计;②自行退出本研究的;③不合作、不服从治疗,经临床医生反复解释无效的。

60例患者由不参与治疗、评估和统计的研究者按随机数字表法分为3组:常规治疗组(A组)、常规治疗+BTX-A治疗组(B组),常规治疗+BTX-A+ESWT组(C组),每组20例。经统计学分析,三组患者性别、年龄、治疗介入时间、偏瘫侧别等一般资料均无显著性差异($P > 0.05$)(表1)。

1.2 治疗方法

表1 三组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄	治疗介入时间	偏瘫侧别(例)	
		男	女			左侧	右侧
A组	20	11	9	51.23±14.24	7.98±3.05	13	7
B组	20	12	8	50.89±15.16	8.02±3.17	9	11
C组	20	9	11	52.18±13.66	7.61±3.50	12	8

1.2.1 常规康复治疗:包括物理因子治疗(神经肌肉电刺激、生物反馈治疗、热疗、冷疗)、神经促通技术(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,每周6d,共治疗4周。

1.2.2 BTX-A注射:根据肉毒毒素治疗成人肢体肌痉挛中国指南(2010)^[11]建议,靶肌选取腓肠肌、比目鱼肌、胫后肌、拇长屈肌、趾长屈肌等,通过肌电图(日本光电公司肌电诱发电位仪MEB-9404C)引导,测定痉挛明显的靶肌肉进行标注。所用A型肉毒毒素为美国Allergan公司的保妥适,100U BTX-A溶于2ml生理盐水中。根据标注痉挛部位,采用反向牵拉指压法^[12],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,剂量个体化,剂量总共400U。

1.2.3 ESWT治疗:ESWT治疗在肉毒毒素注射后第二天进行,采用比利时Gymna公司ShockMaster 500体外冲击波治疗仪进行治疗,治疗前向患者告知治疗相关情况及可能出现的不适反应,消除患者顾虑,嘱其采取舒适体位,在患侧腓肠肌、比目鱼肌肌腹皮肤表面均匀涂以耦合剂,将探头紧贴肌腹给予冲击,并避开血管、神经走行的解剖学位置,冲击波压力强度为2Bar,冲击频率为8Hz,冲击次数1500—2000次,每周1次,共治疗4周。

1.3 康复评定

治疗前及治疗后1周、4周及16周时进行评估,三组患者评估由不清楚分组情况且取得资质的有2年以上临床经验的治疗师完成。

康复评定包括:①肌张力评定:采用改良Ashworth痉挛评定量表(modified Ashworth scale, MAS)进行踝关节跖屈肌群肌张力评定,分为0—4级,共6个等级,0级为0分,1级为1分,1+级为1.5分,2级为2分,3级为3分,4级为4分,分值越低表示下肢肌张力越低。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(MBI)评定。0—20分为生活完全依赖;21—40分为重度功能障碍,生活依赖明显;41—59分为中度功能障碍,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、下肢运动功能及日常生活能力进行评估。

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均以均数±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。MAS比较时采用非参数秩和检验。

2 结果

本研究共纳入患者60例,其中A组20例,B组20例,C组20例。其中A组1例患者因病情变化不宜行康复治疗,C组1例患者因个人原因退出治疗,余58例患者均完成既定的治疗方案及随访。脱落率为3%。

2.1 治疗前三组患者肌张力变化情况

见表2。治疗前3组患者的肌张力水平无差异($P > 0.05$)。经过1周治疗,与治疗前相比,只有C组(常规治疗+BTX-A+EWST治疗组)肌张力有显著性降低($P < 0.05$),且C组较A、B两组比较肌张力下降有显著性差异($P < 0.05$)。这说明肉毒毒素注射1周,药物刚开始起效,缓解痉挛不明显,而冲击波治疗有即时缓解痉挛的作用,所以肌张力降低明显。经过4周的治疗,各组肌张力较前均显著性降低($P < 0.05$),且B组与C组患者的肌张力下降较A组更为明显($P < 0.05$),B组与C组组间比较无显著性差异($P > 0.05$)。说明注射后4周肉毒毒素作用达到极值,缓解痉挛作用明显。16周后随访,A组患者的肌张力已基本回复至治疗前水平($P > 0.05$),此时B组、C组患者的肌张力与4周时前相比也有所升高,但仍显著低于治疗前($P < 0.05$),且C组优于B组($P < 0.05$)。提示BTX-A联合EWST治疗可持久有效地降低患者的肌张力。

2.2 治疗前后三组患者下肢运动功能及ADL能力变化情况

如表3和4所示,治疗前,三组患者的下肢运动

功能及ADL能力均无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后1周,三组患者的下肢运动功能及ADL能力无明显改变,治疗4周后,三组患者的运动功能评分及ADL能力评分均有所提高($P < 0.05$),B组、C组提高更为显著($P < 0.05$),说明三组治疗方法均能改善患者的运动及ADL能力,肉毒毒素及冲击波治疗改善更为明显。16周随访时,A组患者的运动功能及ADL能力较4周治疗结束时有所下降($P > 0.05$),而B组、C组虽有所下降,但下肢运动功能及ADL能力仍高于A组患者水平($P < 0.05$),且C组优于B组($P < 0.05$)。这说明BTX-A联合ESWT治疗同样有利于改善患者的运动功能与ADL能力,并能使疗效较持久。

表2 各组患者治疗前后跖屈肌群MAS评定结果($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	治疗前	1周后	4周后	16周后
A组	2.68±0.13	2.61±0.21	2.06±0.33 ^①	2.56±0.26
B组	2.63±0.11	2.57±0.28	1.59±0.29 ^{①②}	2.39±0.22 ^{①②}
C组	2.71±0.14	2.17±0.12 ^{①②③}	1.45±0.16 ^{①②}	2.14±0.19 ^{①②③}

注:与治疗前比较:① $P < 0.05$;与A组比较:② $P < 0.05$;与B组比较:③ $P < 0.05$

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	1周后	4周后	16周后
A组	14.06±1.21	14.29±1.14	20.78±2.13 ^①	14.91±2.38
B组	13.71±1.18	14.21±2.12	25.16±1.68 ^{①②}	16.55±2.11 ^{①②}
C组	13.87±1.36	14.61±1.09	28.56±1.56 ^{①②}	19.21±3.09 ^{①②③}

注:与治疗前比较:① $P < 0.05$;与A组比较:② $P < 0.05$;与B组比较:③ $P < 0.05$

表4 各组治疗后MBI评分结果($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	治疗前	1周后	4周后	16周后
A组	40.72±3.65	41.87±4.17	56.36±3.74 ^①	43.21±4.12
B组	41.28±4.38	42.23±3.98	53.36±5.69 ^{①②}	46.03±4.45 ^{①②}
C组	40.36±3.87	42.83±3.54	58.29±5.32 ^{①②}	49.83±5.41 ^{①②③}

注:与治疗前比较:① $P < 0.05$;与A组比较:② $P < 0.05$;与B组比较:③ $P < 0.05$

3 讨论

痉挛状态是上运动神经元损伤特征性表现之一,脑卒中后常常出现偏瘫肢体痉挛状态,严重或长期持续痉挛状态,会出现肌肉纤维化、疼痛,关节僵硬、挛缩,严重影响患者运动功能及ADL能力,也给家人的护理带来不便,这严重阻碍了患者重返家庭、工作及社会^[13]。因此,预防和缓解脑卒中后痉挛状态是降低致残率、改善患者生存质量的有效方法。

传统的缓解肌肉痉挛的方法有牵伸技术、被动

活动、神经肌肉电刺激、生物反馈治疗、按摩、神经促通等康复训练技术,但疗效有限且不够持久^[14]。近年来,BTX-A注射被广泛应用于治疗脑卒中后肌肉痉挛状态,BTX-A是一种神经毒素,选择性作用于外周胆碱能神经,在神经肌肉接头处抑制突触前膜乙酰胆碱的释放,同时有效阻断神经递质的传播,使肌肉无力甚至松弛性麻痹,从而达到缓解痉挛的目的^[15]。但BTX-A的这种化学去神经作用是暂时的,神经介质的释放最终必将恢复,新的神经肌肉传导的建立一般要经历12—24周,恰好与临床疗效持续时间相吻合。因此BTX-A注射改善痉挛也依然存在一定的局限性^[16-17]。需要多次重复注射才能达到长期缓解痉挛状态的目的。

体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy,ESWT)是一种全新的无创治疗技术,经济、安全、简便、并发症少,是目前治疗痉挛状态的有效措施之一。自1997年,就有文献报道聚焦式冲击波可以有效治疗上运动神经元损伤后的肌张力增高和肌张力障碍^[18]。Gonkova等^[19]报道对脑瘫患儿进行了单次放散式体外冲击波治疗,冲击部位为腓肠肌和比目鱼肌,结果显示单次放散式体外冲击波治疗可以长时间缓解脑瘫患儿的痉挛状态。杨志杰等^[20]研究脑卒中下肢痉挛状态患者,单次放散式体外冲击波,冲击部位为小腿三头肌,结果显示,冲击波治疗可以即时改善痉挛状态,疗效明显,并且效应可以维持4周。Santamato等^[21]比较肉毒毒素联合聚焦式体外冲击波与肉毒毒素联合电刺激对脑卒中后上肢痉挛状态的疗效差异,在治疗前、治疗后15天、30天、90天评估,显示肉毒毒素联合冲击波不仅有更加明显的效果,而且作用时间也更长,远期效果明显。

本研究结果提示,在治疗1周后,A组(常规康复治疗)和B组(常规康复治疗+BTX-A)患者的肌张力开始缓慢出现下降,但无显著性意义,只有C组(常规康复治疗+BTX-A+ESWT)在治疗1周以后出现肌张力的明显下降,这表明冲击波的即时缓解痉挛状态效应明显,可以较为迅速的降低肌张力,这与以往的研究结果是一致的^[21]。在治疗4周时,三个治疗组肌张力较前均有明显下降,但B组和C组患者肌张力下降效果优于A组,且B组和C组间比

较无明显差别。这说明是肉毒毒素及冲击波治疗具有明确的治疗效果,优于单独的康复治疗。另外治疗4周时,肉毒毒素作用已经达到峰值,并且起主导作用,所以肉毒毒素与冲击波治疗间无叠加效应,表现为B组和C组间无明显差异。在16周随访时,A组及B组的患者肌张力均出现不同程度的上升,只有C组肌张力下降与治疗前比较具有显著性意义,说明肉毒毒素联合冲击波不仅有更优的效果并且有更长的作用时程,这一结果与Santamato等^[21]发现的现象结果是一致的,而这一现象是否与冲击波治疗促进肉毒毒素作用,从而延长作用时间因素相关,需要进一步的实验来验证。

冲击波缓解痉挛状态的机制目前尚不清楚,根据国外相关研究可能的机制:①冲击波能诱导NO的合成^[22-23]。NO是一种非经典的神经递质,参与神经肌肉接头形成以及中枢神经系统的重要生理功能,包括神经传递、存储和突触变形^[24-26]。因此,推测冲击波治疗痉挛状态与诱导NO合成,进而参与中枢神经系统生理功能有关。②冲击波作用于人体组织,在不同组织的界面形成不同的机械应力作用,可以松解粘连组织,改善微循环,从而缓解痉挛状态。根据冲击波对骨骼肌肉疾病良好的治疗效果,有学者指出冲击波治疗痉挛状态可能与改变痉挛肌肉的纤维化和黏弹性等机械特性有关^[27]。而且冲击波缓解痉挛状态与毒素通过神经阻断作用不同,它不会损伤神经。Sohn^[28]及Manganotti等^[27]研究中发现其电生理指标(F波、H反射、H/M)在冲击波治疗前后相比无显著差异,否定了“冲击波通过降低脊髓的兴奋性以达到治疗痉挛目的”这一观点。冲击波并非通过导致肌肉失神经支配得以实现治疗痉挛状态的目的。

本研究中,BTX-A注射联合冲击波治疗在降低肌张力的同时也提高了ADL能力,表现为FMA和MBI评分的提高。国内学者关晨霞^[29]研究脑卒中足下垂内翻患者,局部注射A型肉毒毒素,在治疗2周、4周、8周后评估,踝关节跖屈肌肌张力、步长、步速、FMA评分、FIM评分较治疗前明显改善。这与我们的实验结果类似。

研究未观察神经电生理指标,可进一步完善相关电生理指标以证实冲击波治疗痉挛状态的机制。

由于我们采用的是MAS,可能不能有效、精准区分痉挛状态和软组织流变力学问题,这会降低本研究结果的精确性。

综上所述,常规康复治疗、BTX-A注射、冲击波疗法三种方法均能降低肢体肌张力,改善痉挛状态,提高ADL能力。本研究结果提示,三者联合应用,相较单独使用康复治疗或康复治疗+BTX-A注射更有效的降低肌张力且带来更持久的作用时间,也从一定程度上提高患者的运动功能及生存质量。以上结果为临床肌张力升高的治疗提供了更多的治疗方案,具有一定临床意义。

参考文献

- [1] Zorowitz RD, Gillard PJ, Brainin M. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers[J]. *Neurology*, 2013, 80(3 Suppl 2): S45—52.
- [2] 杨晓颜,励建安. 肉毒毒素临床作用的影响因素及对策[J]. *中国临床康复*, 2005,9(45):124—126.
- [3] King BW, Ruta DJ, Irwin TA. Spastic foot and ankle deformities: evaluation and treatment[J]. *Foot Ankle Clin*, 2014, 19(1):97—111.
- [4] Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome[J]. *Toxicon*, 2013, 67:115—128.
- [5] Marciniak C. Poststroke hypertonicity: upper limb assessment and treatment[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2011, 18(3): 179—194.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 李若金,张红. 体外冲击波对脑卒中肌肉痉挛的临床研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2016,10(21):3291—3295.
- [9] Vidal X, Morral A, Costa L, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in the treatment of spasticity in cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *EuroRehabilitation*, 2011, 29(4): 413—419.
- [10] Trompetto C, Avanzino L, Bove M, et al. External shock waves therapy in dystonia: preliminary results[J]. *Eur J Neurol*, 2009,16(4): 517—521.
- [11] 中国康复医学会. 肉毒毒素治疗成人肢体肌痉挛中国指南(2010). [J]. *中国康复医学杂志*, 2010,25(6):595—620.
- [12] 窦祖林. 痉挛-评估与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2004: 251—259.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm[J]. *Seminars in Neurology*, 2016, 36(1):084—091.
- [16] 窦祖林. 痉挛-肉毒毒素定位注射技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2012: 21—27.
- [17] Boulle K, Almeida AT. Addressing recent concerns in comparative studies of botulinum toxin type A[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2010, 12(5):246—248.
- [18] Lohse-Busch H, Kraemer M, Reime U. A pilot investigation into the effects of extracorporeal shock waves on muscular dysfunction in children with spastic movement disorders[J]. *De Schmerz*, 1997, 11(2):108—112.
- [19] Gonkova MI, Ilieva EM, Ferriero G, et al. Effect of radial shock wave therapy on muscle spasticity in children with cerebral palsy[J]. *Int J Rehabil Res*, 2013, 36(3):284—290.
- [20] 杨志杰,阎文静,陈修平,等. 分散式体外冲击波治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛的疗效研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(4):352—355.
- [21] Santamato A, Notarnicola A, Panza F, et al. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity—a prospective randomized trial[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2):283—291.
- [22] Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(30): 6839—6845.
- [23] Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment[J]. *FEBS Lett*, 2002, 520(13): 153—155.
- [24] Blottner D, Luck G. Just in time and place: NOS/NO system assembly in neuromuscular junction formation[J]. *Microsc Res Tech*, 2001,55:171—180.
- [25] Kenmoku T, Ochiai N, Ohtori S, et al. Degeneration and recovery of the neuromuscular junction after application of extracorporeal shock wave therapy[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(10):1660—1665.
- [26] Leone JA, Kukulka CG. Effects of tendon pressure on alpha motoneuron excitability in patients with stroke[J]. *Phys Ther*, 1988, 68(4):475—480.
- [27] Manganotti P, Amelio E. Long term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke[J]. *Stroke*, 2005,36:1967—1971.
- [28] Sohn MK, Cho KH, Kim YJ, et al. Spasticity and electrophysiologic changes after extracorporeal shock wave therapy on gastrocnemius[J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(5): 599—604.
- [29] 关晨霞,郭钢花,李哲. 利多卡因诊断性阻滞在脑卒中患者足下垂内翻A型肉毒毒素注射治疗中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2013,28(3):224—228.