

·短篇论著·

肉毒毒素治疗脑卒中后屈趾性肌张力障碍的疗效研究*

张安静¹ 李琴英² 李 放^{3,4,5}

继发性运动障碍是脑卒中的并发症之一,据统计其发生率为1%—4%^[1],而肌张力障碍仅占其中的17%^[2-3]。在下肢,肌张力障碍常累及肢体末端,常表现为足趾(2—5趾)跖屈和(或)拇趾跖屈或背屈。肉毒毒素注射是一种公认的降低肌张力、缓解肌肉过度活动的有效治疗方法,但目前鲜见关于肉毒毒素处理脑卒中后屈趾肌张力障碍的研究报道,基于此,本研究针对脑卒中后继发屈趾肌张力障碍患者进行肉毒毒素注射治疗,回顾观察并报道其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集从2016年6月至2018年8月在复旦大学附属华山医院东院康复科门诊收治的脑卒中后屈趾(2-5趾)肌

张力障碍的患者共9例。入选标准:所有患者均符合1995年全国脑血管病会议制定的关于脑血管病的诊断标准,并经CT或MRI确诊,均合并足趾(2—5趾)过度活动。排除标准:痉挛肢体肌肉发生萎缩;在入选前3个月内曾采用肉毒素或酒精或外科手术治疗或口服可以影响神经肌肉接头的药物治疗;怀孕或准备怀孕;注射部位感染;有重症肌无力或因运动神经元病导致的全身神经肌肉疾病、既往诊断为帕金森病或帕金森综合征等。这9例患者中,男3例,女6例,年龄范围20—68岁,中位年龄为54岁。其中,脑出血患者6例,脑梗死患者3例。这些患者发病病程为2个月到6年,中位病程为36个月。出现屈趾(2—5趾)肌张力障碍的病程为1—14个月,中位病程为8个月。见表1。上述患者均为首次注射肉毒毒素。

表1 患者一般资料

病例	性别	年龄(岁)	原发病	部位	原发病病程(月)	屈趾病程(月)	屈趾模式	注射部位	注射剂量(U)
1	女	54	脑出血	左侧丘脑	10	4	M1	FDL+FDB	50+15
2	男	31	脑出血	左侧基底节区	14	4	M1	FDL+FDB	50+15
3	男	20	脑出血	右侧基底节区	60	18	M3	FDB+足蚓状肌	20+10
4	女	59	脑出血	右侧基底节区	72	8	M2	FDB	10
5	女	24	脑出血	左侧丘脑	71	14	M1	FDL+FDB	50+15
6	女	68	脑梗死	左侧基底节区	60	13	M2	FDB	35
7	女	62	脑出血	左侧基底节区	18	6	M1	FDL+FDB	80+30
8	女	34	脑梗死	右侧基底节区	36	11	M1	FDL+FDB	100+35
9	男	59	脑梗死	右侧基底节区	2	1	M1	FDL+FDB	75+35

注:FDL:趾长屈肌;FDB:趾短屈肌

1.2 康复评估

所有的患者均在肉毒毒素注射前(注射当天,D₀)、注射后1个月(M₁)、注射后3个月(M₃)随访时进行以下评估。①足趾(2—5趾)过度活动评估:参考Yelnik等介绍的方法,根据诱发足趾屈曲的原因使用四点评估法:任何时间任何刺激都会引起足趾屈曲记为3分,站立时出现过度活动记为2分,行走时出现过度活动记为1分,不出现过度活动为0分^[4]。②疼痛程度与部位:疼痛程度分级:0分,无疼痛,1分,轻微疼痛,2分,严重疼痛,并记录疼痛部位。③目标达成量表(goal at-

tainment scaling,GAS)的评估:所有患者的相关治疗目标,均确立为减轻相关疼痛及减轻相关屈趾畸形。具体评分为:-2:远无法完成目标;-1:无变化或部分完成目标;0:完成目标;1:稍超过目标;2:远超过预期目标。

1.3 肉毒毒素的注射方法与剂量

注射药物采用的是美国Allergan公司生产的A型肉毒毒素(商品例为“保妥适”或BOTOX,100U/支),或中国兰州生物技术开发有限公司生产的A型肉毒毒素(商品例为衡力®[®],100U/支)。每瓶药品用2ml的0.9%氯化钠注射液稀释溶

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.05.017

*基金项目:上海市杨浦区好医生建设工程青年骨干培养对象;上海市杨浦区重点学科项目(YP19ZB04)

1 上海市第一康复医院控江院区神经康复科,200090; 2 上海市静安区中心医院(复旦大学附属华山医院静安分院)康复医学科; 3 复旦大学附属华山医院康复医学科; 4 复旦大学附属华山北院宝山分院康复医学科; 5 通讯作者

第一作者简介:张安静,女,主治医师; 收稿日期:2019-09-09

解后使用。注射时使用肌电图电刺激引导仪和(或)超声引导以提高注射准确性。根据患者屈趾畸形模式不同而选择注射不同的肌肉。如果患者合并其他下肢痉挛时,相应肌肉也同时被给予肉毒毒素处理。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据处理,对Yelnik评估法、疼痛采用配对秩和检验,显著性水平设为0.05。

2 结果

这9例患者的屈趾性肌张力障碍大致可分为三种模式:模式1 跖趾关节中立位而远侧趾间关节和近侧趾间关节屈曲(见图1-a 模式1);模式2 跖趾关节中立位、近侧趾间关节屈曲而远侧趾间关节过伸(见图2-a 模式2),模式3 跖趾关节屈曲,近侧趾间关节和远侧趾间关节呈稍屈曲或中立位,拇趾明显背屈或跖屈(见图3-a 模式3)。

模式1有6例,注射靶肌肉为趾长屈肌和趾短屈肌,注射剂量分别为75—100U和10—35U。模式2有2例,主要注射趾短屈肌,注射剂量为10—35U,模式3仅有1例,注射部位为趾短屈肌20U和蚓状肌10U(见表1)。其中,趾长屈肌分两点注射,趾短屈肌只注射一个位点,足蚓状肌则根据肌纤维走行分4点注射。

经过治疗,注射1个月后随访时对所有患者进行评估发现各项指标均较前改善:所有患者足趾的过度活动较前有不同程度改善(图1-b、图2-b、图3-b均为治疗后),疼痛部分缓解,GAS基本达到目标(见表2)。对所得数据进行配对的秩和检验发现:足趾过度活动四点评分治疗前后有显著差异(Z 值为-2.739b, P 值为0.006);治疗后疼痛程度显著减轻(Z 值为-2.739b, P 值为0.006)。将治疗后3个月随访结果与治疗前进行配对的秩和检验仍可见足趾过度活动四点评分治疗前后有显著差异(Z 值为-2.401b, P 值为0.016);治疗后疼痛程度显著减轻(Z 值为-2.460b, P 值为0.014)。

3 讨论

在本观察性回顾研究中,我们发现屈趾(2—5趾)肌张力

图1-a 模式1 注射前



图1-b 模式1 注射后



图2-a 模式2 注射前



图2-b 模式2 注射后



图3-a 模式3 注射前



图3-b 模式3 注射后



障碍有三种模式。虽然有文献报道肌张力障碍使用肉毒毒素治疗有效,但尚没有对这类足部畸形进行针对性分类肉毒毒素处理的文献报道。我们发现,根据不同畸形模式采取针对性肉毒毒素注射,可以改善畸形和减轻疼痛,达到预设的治疗目标。

在临床工作中,注射肌肉的选择主要取决于肌肉的解剖和生物力学。由于趾长屈肌起自腓骨后面中1/3,止于第2—5远节趾骨底,其主要作用是屈曲2—5趾的远端趾间关节,也可辅助足跖屈、内翻。趾短屈肌起自于跟骨内侧和肌间隔筋膜,止于第2—5趾近节趾骨。其作用为屈曲2—5趾的近节趾间关节。足蚓状肌(4条)起自于趾长屈肌各趾腱的内侧缘,止于趾背腱膜,起作用为屈跖趾关节、伸趾间关节。因此,模式1注射趾长屈肌和趾短屈肌(图1病例同时注射了拇长屈肌),模式2主要注射趾短屈肌,模式3注射趾短屈肌和蚓状肌(图3病例同时注射了拇长伸肌,该拇趾畸形又称绞

表2 肉毒毒素注射前后患者评估结果

病案	足趾过度活动评估			疼痛程度			GAS	
	D ₀	M ₁	M ₃	D ₀	M ₁	M ₃	M ₁	M ₃
1	3	2	3	2	1	2	0	-1
2	2	0	1	2	1	1	0	-1
3	2	1	1	2	0	0	0	0
4	1	0	1	1	0	1	0	-1
5	2	1	1	2	1	1	0	0
6	2	0	0	2	0	0	0	0
7	2	0	0	2	0	0	0	0
8	2	0	0	2	0	0	0	0
9	3	1	0	2	1	0	0	+1

D₀:注射当天;M₁:注射后1个月;M₃:注射后3个月

状体趾)。经过注射后,患者的疼痛症状、肌张力障碍发作程度都较前改善,取得了比较满意的治疗效果。

屈趾肌张力障碍在临床上多表现为受到刺激后,足前部不同关节持续或间断性地屈曲。这些患者在行走时,通常会因足趾过度屈曲及足趾末端抓地造成疼痛而无法行走,或行走距离缩短,并难以维持较好的步态平衡。严重者甚至会形成痛性足趾底胼胝甚至压疮。这种运动障碍常见于帕金森病、帕金森综合征(如纹状体足),而少见于脑血管意外。

屈趾肌张力障碍作为脑卒中后肌张力障碍的一种特殊存在形式,其发病机制有待进一步研究。既往研究认为脑卒中后肌张力障碍的发病机制为:皮质-皮质环路的直接通路功能亢进导致苍白球输出减少,丘脑-皮质反馈活动不受抑制,皮质运动功能亢进,引起肌张力障碍^[5-6]。约有90%的脑卒中后急性发作的运动障碍患者会在症状出现后的6个月内症状缓解或消失^[6]。有研究报道脑卒中后运动障碍大部分为迟发进展型,在成人一般为发病后 2.5 ± 4.9 年出现^[5,7]。本研究观察发现除病例9为发病后急性出现肌张力障碍外,其他患者均为迟发型,屈趾症状出现平均在脑卒中后32.75个月。有研究显示脑卒中后急性期出现异常运动的患者更容易出现严重的运动失调或感觉缺损^[8]。年纪越轻的脑损伤患者,其出现迟发型运动障碍的潜伏期越长,且越容易发展成全身性^[9]。新发的单侧局灶性肌张力障碍常提示在壳核、丘脑、前额叶、脑干、小脑、脊髓内可能出现了结构性病变^[4],而这种改变可能与这些结构内发生神经重塑有关^[10]。有研究显示,痉挛上肢接受肉毒毒素注射后,随着痉挛状态的改善,fMRI示患侧半球初级运动皮层和损害旁皮层兴奋性增加,而健侧半球对应的区域兴奋性下降^[11]。这提示肉毒毒素可能是通过逆向转运至中枢系统,借由调节脑内神经递质的活性程度来实现中枢性改变。而在本研究中,肉毒毒素能够有效改善脑卒中后屈趾性肌张力障碍,可能也是通过该途径调节神经可塑性使其恢复正常。

本研究为回顾性观察研究,涉及的病例数较少,因而无法具体分析肉毒毒素处理这三种模式的疗效差异,所能提供的证据等级不高。后续研究需要纳入更多该类患者,进行分类处理,以进一步观察肉毒毒素处理脑卒中后不同模式的屈趾肌张力障碍的治疗效果,提供更充分的临床治疗证据。

参考文献

- [1] Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(6):597—608.
- [2] Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the lausanne stroke registry[J]. J Neurol Sci, 1997, 146(2):109—116.
- [3] Suri R, Rodriguez-Porcel F, Donohue K, et al. Post-stroke movement disorders: the clinical, neuroanatomic, and demographic portrait of 284 published cases[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(9):2388—2397.
- [4] Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, et al. Disabling overactivity of the extensor hallucis longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(1):147—149.
- [5] Caproni S, Colosimo C. Movement disorders and cerebrovascular diseases: from pathophysiology to treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5):509—519.
- [6] Siniscalchi A, Gallelli L, Labate A, et al. Post-stroke movement disorders: clinical manifestations and pharmacological management[J]. Curr Neuroparmacol, 2012, 10(3):254—262.
- [7] Defebvre L, Krystkowiak P. Movement disorders and stroke[J]. Revue Neurologique, 2016, 172(8—9):483—487.
- [8] Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke clinical, radiological and pathophysiological findings[J]. Brain, 2001, 124:299—309.
- [9] Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions[J]. Neurology, 1996, 46: 68—74.
- [10] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal[J]. Nat Neurosci. 2014, 17:1022—10230.
- [11] Zhu YL, Zhang B, Li F. A potential new indication for botulinum toxin injection: a case study of spasticity with mirror movements[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(20): 2514—2515.