

· 综述 ·

A 型肉毒毒素在脑卒中后痉挛治疗中的应用进展

王强

脑卒中后导致上运动神经元综合征,早期为阴性症状,包括肌肉无力及精细活动丧失,后期出现阳性症状,即肌肉的过度活动,包括痉挛、痉挛性肌张力异常(spastic dystonia)、痉挛性共同收缩(spastic co-contraction)等^[1]。脑卒中后的痉挛可以导致患者主动运动障碍、影响日常生活活动能力、引起疼痛及不适等。

目前,常用的治疗痉挛的方法不是很理想。常规的运动疗法有抗痉挛体位摆放、牵拉及训练等,但均缺乏循证医学证据^[2]。巴氯芬、丹曲林、替扎尼定等口服抗痉挛药物需要达到一定的剂量才能起作用,这增加了药物副作用的发生率及严重程度,如头晕、无力、嗜睡等^[3]。另外一种治疗痉挛的方法是注射酒精或酚剂的化学神经溶解术,尽管这种方法有效,但持续时间只有几个月,而且可以造成感觉障碍及组织水肿。由于神经周围组织的纤维化,再次注射时疗效会下降^[3]。

A 型肉毒毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)是 G⁺ 厌氧芽胞肉毒梭菌产生的噬神经蛋白,它可以特异性结合到外周胆碱能神经末梢突触前膜,以胞饮方式进入靶神经元,其轻链裂解 SNAP-25 蛋白,后者是向细胞外释放乙酰胆碱所必须的蛋白,通过该机制 BTX-A 抑制神经末梢释放乙酰胆碱。

BTX-A 作为一种治疗局灶性痉挛的有效方法用于脑卒中后痉挛的治疗已有近 20 年。本文对肉毒毒素治疗卒中后痉挛的进展进行综述。

脑卒中后痉挛的评估

脑卒中后运动功能障碍至少有以下三个因素所导致:肌肉无力;软组织挛缩;肌肉过度活动。BTX-A 肌肉注射可以从以下几个方面作用于上述三个因素:①降低痉挛性共同收缩(主动肌运动时拮抗肌的不恰当收缩);②注射肌肉张力下降(在无指令情况下牵张所致肌肉收缩);③使牵拉及拉长注射肌肉变得容易;④增加拮抗肌的力矩^[4]。

有研究统计,脑卒中后 3 个月痉挛的发生率为 19%^[5],幕上脑卒中发病后 26 周有 63% 的患者上肢出现肌张力增高(Ashworth 评分 > 1 分)^[6]。因此脑卒中痉挛的处理非常重要。

痉挛并不是都有害的。处于软瘫期的肢体可以影响患者的日常生活活动能力,如转移、穿衣、修饰、个人卫生等。痉挛的肢体可以辅助患者负重,维持静态姿势,预防肌肉萎缩,减少深静脉血栓形成的发生率。只有当痉挛导致功能障碍、疼痛并严重影响个人卫生时才需要进行治疗^[7]。

目前,广泛用于评估痉挛的量表是改良的 Ashworth 量表,但有研究发现,该量表与实验室检测到痉挛不相符^[8],指出 Ashworth 量表对活动时的阻力进行了分级,但无法区分该阻力是来自痉挛还是挛缩。Tardieu 量表是测定不同被动运动速度

下肌肉反应的情况及角度,由于不同速度牵张反射强度不同,所以该量表可以检测出速度依赖的肌肉张力增高^[8-9],从而可以鉴别痉挛和挛缩。

区别痉挛和挛缩的方法还可进行肌电图检查,肌电图可确定在被动运动和主动运动期间以及在用力活动期间有没有不必要的肌肉活动。在麻醉或镇静条件下检查,也可判定有没有挛缩。

A 型肉毒毒素治疗痉挛目标的确立

在进行 BTX-A 注射前,必须确定治疗的目标。肌肉痉挛可以影响患者的主动运动和被动运动。当痉挛影响到主动运动(动力性肌张力增高)时,治疗的目标应该是改善运动功能,此时要明确痉挛是如何影响到主动运动的,如步行时足痉挛性跖屈内翻、试图伸肘时屈肘肌的共同收缩等。

如果患者由于明显瘫痪而没有主动运动或主动运动很弱,痉挛不会影响到主动运动,而是影响到被动运动,称为静态肌张力增高。如严重屈指畸形可以影响到手的卫生,严重屈肘畸形可以影响到穿衣,下肢严重内收畸形可以影响到会阴部卫生。

痉挛还可以导致痛性肌阵挛、牵拉后出现疼痛、肢体姿势不美观等,这些也是治疗痉挛的目标。另外治疗痉挛还可以预防挛缩。

A 型肉毒毒素注射治疗脑卒中后痉挛的疗效

一、BTX 治疗上肢痉挛的疗效

脑卒中后上肢和手的功能受损除瘫痪因素外,痉挛也是重要原因。即使上肢肌肉没有肌力,处理痉挛也可以改善肢体姿势、卫生、穿衣、步行等。

Simpson 等^[10]研究了 BTX-A 对脑卒中后上肢痉挛性肌张力增高的影响。39 例脑卒中后上肢痉挛性肌张力增高患者被随机分为 4 组:生理盐水(对照组)、Botox 75U 组、Botox 150U 组和 Botox 300U 组。注射部位为肱二头肌、桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌,采用 Ashworth 痉挛量表进行评估。结果发现在注射后第 2, 4, 6 周最高剂量组屈肘及屈腕肌张力下降最为显著。注射后 16 周, Ashworth 痉挛量表评分回到注射前水平,没有发现有副作用。

在一项迄今为止最大的关于 BTX-A 治疗痉挛的研究中, Brashear 等^[11]列选了 126 例腕屈肌及手指屈肌痉挛性肌张力增高患者,随机分为 2 组, 64 例接受了剂量为 Botox 240 ~ 260 U 的注射治疗, 62 例采用安慰剂注射对照, 观察时间为 12 周。结果发现 Botox 治疗组在注射后第 4, 6, 8, 12 周时经 Ashworth 痉挛量表评分, 肌肉张力明显下降。而且在注射后第 6 周, 治疗组有 62% 的患者功能缺损评估量表(Disability Assessment Scale, DAS)进步 ≥ 1 分, 而对照组只有 27%。该研究也未发现明显的副作用。

Childers 等^[12]列选了 91 例脑卒中后腕关节和肘关节痉挛性屈肌张力增高的患者,注射 Botox 后也获得了较好的疗效。患者共分为安慰剂组、Botox 90U 组、Botox 120U 组和 Botox 360U 组,注射部位为肘屈肌、腕屈肌、指屈肌。所有 Botox 注射的患者改良的 Ashworth 痉挛量表评分较治疗前均有改善,剂量最大改善最明显。

研究表明,注射 BTX 结合其它治疗可以增加 BTX 的疗效。在一项随机、双盲、安慰剂对照的研究中,Hesse 等^[13]证实电刺激可以增加 BTX 的疗效。在另外一项研究中,Carda 和 Molteni^[14]证实与电刺激和夹板比较,再 BTX 注射后用贴附胶带持续牵拉 6d 可以更明显降低腕关节及手指的肌肉张力。

二、BTX 对上肢联合反应及肩痛的疗效

脑卒中后上肢常出现联合反应,常见有肩内收、后撤、外旋、肘屈曲、前臂旋后、腕及手指屈曲等。许多日常生活活动可诱发联合反应,如驱动轮椅、站立、步行等。联合反应可以影响 ADL 功能,并引起明显姿势异常。Bhakta 等^[15]研究了 BTX 对上肢联合反应的影响,他们将脑卒中后存在联合反应的患者随机分为 BTX 注射组和安慰剂组,注射肌肉包括肱二头肌、肱桡肌、尺侧腕屈肌、指浅屈肌、指深屈肌等,结果发现,BTX 可以明显降低联合反应,联合反应对 ADL 的影响也下降。

肩痛在脑卒中后发生率很高,可达 30% ~ 82%^[16]。Pedreira 等^[17]对 15 例脑卒中后顽固性肩痛的患者进行了 BTX 注射治疗,根据不同患者具体情况确定注射肌肉,包括胸大肌、背阔肌、肱二头肌、肱桡肌、尺侧腕屈肌、桡侧腕屈肌、指浅屈肌、指深屈肌、旋前圆肌等,注射 1 周后肩痛即缓解,疗效可持续到注射后第 4 个月,同时肩关节屈曲及旋转活动度增加,但该研究未设立对照组。在另外一项安慰剂对照研究中,de Boer 等^[18]对脑卒中后肩痛患者肩胛下肌进行了 BTX 局部注射,结果未发现 BTX 在缓解肩痛及改善肩外旋活动度方面与对照组有统计学差异($P > 0.05$)。脑卒中后肩痛原因很复杂,包括上肢上举时冈上肌及肱二头肌长头受到冲击、肌痉挛、粘连性关节囊炎、肩关节半脱位、肩袖撕裂、周围神经损伤、肩手综合征等^[17-18],痉挛只是其中的一个原因,这可能是造成上述研究结果不一致的原因。因此对于脑卒中后肩痛患者要仔细分析肩痛的原因,针对病因进行相应的治疗。

三、BTX 治疗下肢痉挛的疗效

偏瘫患者下肢常见痉挛姿势是髋内收、膝关节伸直、踝跖屈内翻。尽管有些患者存在膝关节僵直,但对于股四头肌无力的患者,膝关节伸直有利于患者在站立或步行时锁住膝关节。然而,踝关节跖屈内翻对患者步行影响很大,可以导致足接地异常、足趾拖曳、站立相时间缩短、步幅减少。因此 BTX 对下肢治疗研究均集中在 BTX 能否减轻踝关节跖屈内翻及改善步行功能^[19]。BTX 治疗下肢痉挛的研究报道明显少于治疗上肢痉挛的报道。

Pittock 等^[20]报道了 BTX (Dysport) 注射腓肠肌内外侧头及比目鱼肌后,肌肉张力明显下降,剂量越大下降越明显。他们将 234 例脑卒中患者随机分为 4 组:安慰剂组、Dysport 500U、Dysport 1000U、Dysport 1500U。在小腿三头肌张力下降、下肢疼痛缓解、使用助行器使用减少等方面,Dysport 注射组明显优于对照组。所有组患者 2 min 步行距离及步频均明显增加,各组间(包括安慰剂组)差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Gaty 等^[21]对脑卒中后膝关节僵直的患者进行了多块肌肉的 BTX-A 注射,包括股直肌(200 U)、半腱肌(100 U)、小腿三头肌(200 U)。步态分析表明患者摆动相膝屈曲角度明显增加,能量消耗下降,但生活质量未发生变化。

同上肢一样,注射 BTX 结合其它治疗亦可以增加 BTX 的疗效。Baricich 等^[22]对成人痉挛性足下垂患者进行了内侧和外侧腓肠肌肉毒素治疗,注射后将患者分为 3 组,A 组采用贴附胶带牵拉 5 d,B 组采用电刺激治疗 5 d,C 组采用牵拉治疗 7 d。发现采用贴附胶带及进行电刺激的患者在治疗后第 10 天改良的 Ashworth 评分下降更明显,治疗后第 90 天,改良的 Ashworth 评分、踝关节被动关节活动度、腓肠肌内侧头动作电位、站立相最大踝背屈角度均有显著改善($P < 0.05$)。

四、BTX-A 治疗上肢痉挛后对步行功能的影响

Bakheit 和 Sawyer^[23]研究了 BTX-A 治疗上肢联合反应对步行能力的影响。共有 8 例步行时出现上肢联合反应的脑卒中患者接受了肱二头肌 BTX-A 500U (Dysport) 注射治疗,治疗后上肢联合反应明显缓解,平衡功能没有改善,但是 7 例患者的步行能力提高。

Esquenazi 等^[24]研究了 BTX-A 注射治疗上肢屈肘肌痉挛对下肢步行功能的影响。他们伴有屈肘肌痉挛的 15 例脑卒中和脑损伤患者进行了 BTX-A 注射治疗,注射剂量为 120 ~ 200 U,靶肌肉有肱二头肌、肱肌和/或肱桡肌,结果发现注射后上肢屈肘肌痉挛明显缓解,步行速度明显提高。作者认为其机制可能是屈肘肌痉挛缓解后,下肢运动相关的中枢神经兴奋性也下降,从而步行功能改善。

尽管临床医师对 BTX 注射降低肌肉张力已经达成共识,但 BTX 注射后对于改善功能并未在随机双盲对照研究中证实。其原因可能有:①影响功能恢复的原因不只是痉挛因素,肌无力、共济失调、耐力下降、拮抗肌共同收缩等都可以影响到肢体功能,同样感觉功能、认知功能也可影响到功能恢复。②选择功能评估的量表不准确,大多数研究选择 FIM 作为功能恢复的量表,而该量表对功能改变不敏感。③患者选择不恰当,如果患者功能恢复可能性小,缓解痉挛并不能改善功能。④大剂量 BTX 注射可以导致肌肉无力,对于本来存在肌肉无力的患者可能会导致功能下降^[25]。

结 论

已经有一级证据表明 BTX 可以安全有效地降低脑卒中后上下肢痉挛,但没有一级证据表明可以改善患者的功能。在以后研究中应该采用标准化量表来评估患者的功能。

并不是所有脑卒中患者存在痉挛,痉挛也并不一定需要治疗。在进行 BTX 注射治疗痉挛时一定要对患者进行充分评估,必要时可以局部注射局麻药物来观察疗效。

参 考 文 献

- [1] Gracies JM, Elovic E, McGure JR, et al. Traditional pharmacologic treatments for spasticity. Part I: Local treatments. Muscle Nerve Suppl, 1997, 6: S61-91.
- [2] Bovend'Eerd JJ, Newman M, Barker K, et al. The effects of stretching in spasticity: A systemic review. Arch Phys Med Rehabil, 2008, 89: 1395-1406.

- [3] Gallichio JE. Pharmacologic management of spasticity following stroke. *Phys Ther*, 2004, 84: 973-981.
- [4] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology*, 2008, 70: 1691-1698.
- [5] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil*, 2002, 16: 515-522.
- [6] Van Kuijk AA, Hendriks HT, Pasman JW, et al. Are clinical characteristics associated with upper-extremity hypertonia in severe ischaemic supratentorial stroke? *J Rehabil Med*, 2007, 39: 33-37.
- [7] Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. *Stroke*, 2005, 36: 100-143.
- [8] Patrick E and Ada L. The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it. *Clin Rehabil*, 2006, 20: 173-182.
- [9] Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*, 2006, 28: 899-907.
- [10] Simpson DM, Alexander DN, O'Brian CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1996, 46: 1306-1310.
- [11] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *N Engl J Med*, 2002, 347: 395-400.
- [12] Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 1063-1069.
- [13] Hesse S, Reiter F, Konrad M, et al. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*, 1998, 12: 381-388.
- [14] Carda S, Molteni F. Taping versus electrical stimulation after botulinum toxin type A injection for wrist and finger spasticity. A case-control study. *Clin Rehabil*, 2005, 19: 621-626.
- [15] Bhakata BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med*, 2008, 40: 36-41.
- [16] Daviet JC, Preux PM, Salle JY, et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81: 34-39.
- [17] Pedreira G, Cardoso E, Melo A. Botulinum toxin type A for refractory post-stroke shoulder pain. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66: 213-215.
- [18] de Boer KS, Arwert HJ, de Groot JH, et al. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 581-583.
- [19] Ozcekir S, Sivioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res*, 2007, 5: 132-138.
- [20] Pittcock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15: 289-300.
- [21] Gaty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. *Stroke*, 2008, 39: 2803-2808.
- [22] Baricich A, Carda S, Bertoni M, et al. A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. *J Rehabil Med*, 2008, 40: 870-872.
- [23] Bakheit AM, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of upper limb on hemiplegic gait- a pilot study. *Disabil Rehabil*, 2002, 24: 519-522.
- [24] Esquenazi A, Mayer N, Garreta R. Influence of botulinum toxin A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. *Am J Phys Med Rehabil*, 2008, 87: 305-311.
- [25] Francisco GE. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: A review of its efficacy and application in clinical practice. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36: 22-30.

(修回日期: 2010-07-02)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 短篇论著 ·

超声波治疗急性乳腺炎的疗效观察

谢丽君 钟兴 温红梅 周利红

急性乳腺炎是产妇产后的常见并发症之一。孕期对乳房护理不当, 哺乳初期新生儿吸吮时由于产妇惧怕疼痛, 往往不能使新生儿做到早吸吮和有效吸吮, 乳汁积滞在乳腺小叶中, 易致乳腺炎。乳腺炎若不及时治疗可导致细菌生长繁殖、形成脓肿, 从而引起急性化脓性乳腺炎^[1], 临床症状表现为乳房肿

胀疼痛, 皮肤发红发热。我们对 38 例急性乳腺炎患者在抗生素等常规治疗的基础上, 采用超声波治疗, 观察其治疗效果。

一、资料与方法

1. 一般资料: 选取 2001 年 2 月至 2007 年 12 月间经中山大学附属第三医院康复医学科、妇产科、外科确诊并接受治疗的急性乳腺炎患者 58 例, 分为治疗组和对照组。治疗组 38 例中, 初产妇 34 例, 经产妇 4 例; 年龄 23 ~ 35 岁, 平均 (28.26 ± 3.07) 岁; 单侧乳腺炎 21 例, 双侧乳腺炎 17 例, 病程 1 ~ 10 d; 对照组 20 例中, 初产妇 18 例, 经产妇 2 例; 年龄 23 ~ 37 岁, 平

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.09.028

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院康复医学科 (谢丽君、钟兴、温红梅); 北京按摩医院理疗康复科 (周利红)