

# A 型肉毒毒素联合低频体外冲击波治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛的疗效观察

段好阳 陈晓伟 李贺 刘训灿 刘娜 李贞兰

吉林大学第一医院康复科, 长春 130021

通信作者: 李贞兰, Email: zhenlanli66@163.com

**【摘要】 目的** 观察 A 型肉毒毒素(BTX-A)联合低频体外冲击波(ESWT)治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛的疗效。**方法** 采用随机数字表法将 36 例脑卒中后小腿三头肌痉挛患者分为观察组及对照组, 每组 18 例。2 组患者在常规康复训练基础上均给予 BTX-A 局部注射, 观察组患者于 BTX-A 注射后辅以低频 ESWT 治疗, 对照组则辅以伪体外冲击波治疗。于治疗前、治疗 2 周、4 周后分别采用改良 Ashworth 量表(MAS)、关节活动度、简化 Fugl-Meyer 运动功能评分(FMA)及改良 Barthel 指数(MBI)对 2 组患者进行疗效评定。**结果** 治疗前 2 组患者 MAS、下肢 FMA、MBI 评分及 PROM 组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 2 周后发现 2 组患者上述指标均较治疗前明显改善( $P<0.05$ ); 并且观察组 MAS 评分[(2.15±0.56)分]及 PROM[(44.37±8.02)°]亦显著优于对照组水平( $P<0.05$ ); 治疗 4 周后 2 组患者 MAS、下肢 FMA、MBI 评分及 PROM 均较治疗前进一步改善( $P<0.05$ ), 并且上述指标均以观察组患者的改善幅度较显著, 与对照组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** BTX-A 联合低频 ESWT 治疗可显著缓解脑卒中后小腿三头肌痉挛, 降低肌张力, 改善肢体运动功能及日常生活能力, 可作为治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛的有效手段在临床推广、应用。

**【关键词】** A 型肉毒毒素; 体外冲击波; 低频; 痉挛状态; 脑卒中; 小腿三头肌

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.007

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin type A, BTX-A)局部注射是治疗肌肉痉挛的有效措施之一, 其促进脑卒中痉挛患者功能恢复的作用已得到大量临床研究证实<sup>[1]</sup>。除患者本身的原因外, 注射定位技术、剂量、注射后续治疗等也影响 BTX-A 疗效<sup>[2]</sup>。通过电刺激定位进行 BTX-A 注射, 能提高肌肉定位精准度, 有利于缓解痉挛状态, 促进患者功能恢复。体外冲击波疗法(extracorporeal shockwave therapy, ESWT)是一项安全、非侵入性、治疗费用相对较低的治疗技术, 近年来被广泛应用于脑卒中后痉挛状态治疗, 有多项研究表明 ESWT 能显著改善脑卒中后肢体痉挛状态, 并且不良反应相对较少, 具有良好应用前景<sup>[3]</sup>。基于此, 本研究在局部注射 BTX-A 基础上采用低频 ESWT 作为后续措施治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛患者, 发现康复疗效满意。

## 对象与方法

### 一、研究对象

患者入选标准包括: ①符合脑卒中诊断标准<sup>[4]</sup>, 并经影像学检查确诊; ②病程 2~6 个月; ③患侧小腿三头肌改良 Ashworth 量表分级(modified Ashworth scale, MAS)≥2 级; ④病情稳定, 能理解并配合治疗; ⑤对本研究知情同意并签署相关文件, 同时本研究也获得吉林大学第一医院伦理学委员会审核批准(临审第 2015-251 号)。患者排除标准包括: ①患侧踝关节因挛缩等导致活动受限; ②有 ESWT、BTX-A 治疗禁忌证; ③生命体征不稳定或出现新病灶致使病情恶化; ④接受其他缓解肌肉痉挛状态的治疗等。选取 2015 年 3 月至 2016 年 3 月期间在我院康复科住院且符合上述标准的脑卒中后小腿三头肌痉挛患者

36 例, 采用随机数字表法将其分为观察组及对照组, 每组 18 例。2 组患者一般资料情况(详见表 1)经统计学比较, 发现组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	脑卒中类型(例)	
		男	女		脑出血	脑梗死
观察组	18	8	10	51.8±6.2	12	6
对照组	18	9	9	52.6±7.9	11	7

  

组别	例数	病程 (d, $\bar{x}\pm s$ )	偏瘫侧别 (例)		患侧小腿三头肌 MAS 分级(例)		
			左侧	右侧	2 级	3 级	4 级
观察组	18	87.5±18.7	10	8	4	11	3
对照组	18	90.5±19.4	11	7	4	12	2

### 二、治疗方法

2 组患者均给予 BTX-A 局部注射及常规康复训练; 观察组患者于 BTX-A 局部注射 24 h 后辅以低频 ESWT 治疗, 对照组则给予相同频率伪 ESWT 治疗, 具体治疗方法如下。

1. 常规康复训练: 包括关节活动度训练、平衡功能训练、协调性训练、站立、步行训练及日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力训练等, 每次训练约 90 min, 每天训练 2 次, 每周训练 6 d, 连续训练 4 周。

2. BTX-A 局部注射: 首先向患者及家属介绍注射治疗目的、注意事项及可能不良反应, 药品采用美国 Allergan 公司生产的 BTX-A 粉针剂(商品名“保妥适”, 进口准字号 S20070023), 按照说明书用 2 ml 灭菌生理盐水将 BTX-A 浓度稀释至 50 U/ml, 即配即用。注射前先评定患者小腿三头肌(腓肠肌、比目鱼肌)肌张力, 根据肌痉挛程度及肌容积计算注射点数和每点注射剂

量。注射操作时嘱患者取俯卧位,常规消毒小腿三头肌后,采用 SY-708A 型外周神经电刺激仪(选择体表模式)并结合徒手反向牵拉指压定位法进行体表定位,再设置神经电刺激仪为体内模式,在其引导下进行试探性进针;当最小电流能引起肌肉强烈节律性收缩时则选择该点作为体内注射点,按照预定剂量进行 BTX-A 注射。腓肠肌内、外侧头、比目鱼肌各选择 2~3 个位点进行注射,位点间距 > 2 cm,每组肌肉 BTX-A 最大注射量为 100 U;注射完毕后密切观察患者生命体征 1 h,24 h 内注射部位保持干燥,禁止擦洗。

3.ESWT 治疗:选用瑞士产 Swiss Dolor Clast 型体外冲击波治疗机,治疗时患者取俯卧位,患侧下肢及踝关节呈中立位,触摸、标记小腿三头肌肌腹及肌腱部位,使用酒精棉擦拭小腿三头肌肌腹表皮后均匀涂抹耦合剂;选择直径 15 mm 冲击波探头,将其置于小腿三头肌近端,手柄压力以接触部位皮肤凹陷约 1 cm 为宜,以小腿三头肌肌腹纵轴中线为中心,分别从外侧、中间、内侧匀速由近端向远端移动探头。冲击波参数设置如下:频率 8 Hz,压强 2.0~3.0 bar,每次治疗总冲击次数约为 2000 次。于 BTX-A 注射后 1~3 d 每天治疗 1 次,从第 2 周起改为每 3 天治疗 1 次,共持续治疗 4 周<sup>[9]</sup>。对照组给予伪 ESWT 治疗,冲击波探头与皮肤间隔厚度约 2 cm 的纱布,无耦合剂,手柄压力为 0,治疗时使用 ICD-SX2000 型索尼录音笔播放提前录制好的冲击波声音(采样录制时 ESWT 治疗压强为 2.5 bar,频率为 8 Hz),其它治疗参数及疗程同观察组<sup>[5]</sup>。

### 三、疗效评定标准

于治疗前、治疗 2 周、4 周时对 2 组患者进行疗效评定,采用 MAS 评定患者小腿三头肌痉挛程度<sup>[6]</sup>,MAS 评定结果分为 0、1、1+、2、3 和 4 级,分别计 0、1、2、3、4 和 5 分,分值越高表示患者小腿三头肌痉挛越严重;采用关节被动活动度(passive range of motion, PROM)评定踝关节活动范围<sup>[7]</sup>,PROM 值越大表示踝关节活动功能越好;采用简化 Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)下肢部分评定 2 组患者下肢运动功能情况,满分为 34 分,分值越高表明患者下肢运动功能越好<sup>[8]</sup>;采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评定 2 组患者 ADL 能力情况,满分为 100 分,分值越高表示患者 ADL 能力越好<sup>[9]</sup>。

### 四、统计学方法

本研究所得计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据处理,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,计量数据组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验,*P* <

0.05 表示差异具有统计学意义。

## 结 果

治疗前 2 组患者 MAS、下肢 FMA、MBI 评分及 PROM 组间差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 2 周后发现 2 组患者上述指标均较治疗前明显改善(*P* < 0.05);并且观察组 MAS 评分及 PROM 亦显著优于对照组水平(*P* < 0.05);治疗 4 周后 2 组患者 MAS、下肢 FMA、MBI 评分及 PROM 均较治疗前进一步改善(*P* < 0.05),并且上述指标均以观察组患者的改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),具体数据见表 2。2 组患者在治疗过程中均未出现明显不良反应。

## 讨 论

本研究结果显示,治疗后 2 组患者 MAS、下肢 FMA、MBI 评分及 PROM 均较治疗前明显改善,并且上述指标均以观察组患者改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),表明 BTX-A 联合低频 ESWT 治疗能显著缓解脑卒中后小腿三头肌痉挛,降低肌张力,改善患肢运动功能及 ADL 能力。

BTX-A 是由肉毒梭菌产生的一种含有高分子蛋白的嗜神经毒素,其作用机制是抑制外周胆碱能神经末梢分泌乙酰胆碱,迅速使肌肉松弛性麻痹,达到有效降低肌张力目的<sup>[10]</sup>。BTX-A 疗效与注射位置准确性密切相关<sup>[10]</sup>,本研究采用外周神经电刺激仪定位法,将注射用针电极试探性刺入靶肌后给予电刺激,当最小电流能引起靶肌强烈、节律性收缩时,则提示该位点为神经肌肉接头分布密集区域,将 BTX-A 注射到此处能更好地发挥药效。同时有研究表明,靶肌内 BTX-A 弥散速度会影响其发挥作用的时间,特别是深部、较大的肌肉<sup>[11]</sup>;另一方面 BTX-A 引起的是可逆性去神经萎缩,在轴突末端很快会出现“旁生新芽”而形成新的运动终板,致使肌肉再次出现痉挛状态<sup>[12]</sup>。因此为了更早、更长时间地发挥 BTX-A 作用,应采取一些辅助康复措施,以促进药物吸收和转化,协同缓解肌肉痉挛状态。

近年来 ESWT 作为一种非侵入性治疗方法,在康复领域中的应用不断扩大。Kenmoku<sup>[13]</sup>等通过动物实验证实低频 ESWT 能促使乙酰胆碱受体的作用减弱,抑制神经肌肉接头处神经递质传递,导致短暂性神经传导障碍,从而有效缓解肌痉挛状态。徐国兴等<sup>[14]</sup>通过一项随机对照临床研究证实了低频 ESWT 治疗脑卒中后痉挛状态的有效性及其安全性,认为其作用机制可能与调节痉挛部位肌肉的神经递质有关。

表 2 治疗前、后 2 组患者各项疗效指标结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MAS 评分 (分)	PROM(°)	下肢 FMA 评分 (分)	MBI 评分 (分)
观察组					
治疗前	18	3.27±0.71	25.58±4.52	9.57±4.46	26.83±5.69
治疗 2 周后	18	2.15±0.56 <sup>ab</sup>	44.37±8.02 <sup>ab</sup>	15.56±7.32 <sup>a</sup>	37.58±9.04 <sup>a</sup>
治疗 4 周后	18	1.41±0.48 <sup>abc</sup>	56.92±8.79 <sup>abc</sup>	23.48±9.53 <sup>abc</sup>	58.61±12.47 <sup>abc</sup>
对照组					
治疗前	18	3.19±0.84	27.02±4.39	10.36±5.87	27.19±6.82
治疗 2 周后	18	2.73±0.62 <sup>a</sup>	36.74±6.75 <sup>a</sup>	14.07±6.55 <sup>a</sup>	35.92±8.50 <sup>a</sup>
治疗 4 周后	18	2.04±0.51 <sup>ac</sup>	45.48±7.86 <sup>ac</sup>	19.63±8.24 <sup>ac</sup>	45.39±11.07 <sup>ac</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与对照组相同时间点比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与组内治疗 2 周后比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05

本研究观察组患者于注射 BTX-A 后次日给予连续 3 d 的低频 ESWT 治疗,一方面是在 BTX-A 未完全发挥作用时,ESWT 能发挥其即刻缓解痉挛作用,降低肌张力;另一方面是 ESWT 能加快药物在靶肌内的弥散速度,缩短 BTX-A 到达神经肌肉接头的时间;从第 2 周开始则将 ESWT 改为每 3 天治疗 1 次,由于 BTX-A 能抑制乙酰胆碱分泌,而 ESWT 能抑制乙酰胆碱与其受体结合,二者作用机制不同,故能协同缓解肌肉痉挛状态<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗 2 周、4 周后观察组 MAS 评分及 PROM 均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ ),表明 BTX-A 联合低频 ESWT 能更有效缓解脑卒中后小腿三头肌痉挛状态,改善关节活动度。治疗 4 周后观察组 FMA 及 MBI 评分亦显著优于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示与单纯局部注射 BTX-A 相比,BTX-A 联合 ESWT 治疗在短期(2 周)内并未显著提高患侧下肢运动功能及 ADL 能力,而是经较长时间(4 周)常规康复训练后,观察组患肢运动功能及 ADL 能力才显著优于对照组,这同时也说明 BTX-A 注射、低频 ESWT 等治疗目的不单是为了缓解肌痉挛状态,而是要在降低肌张力基础上进行主动锻炼,促进肢体运动功能恢复。

综上所述,本研究结果表明,BTX-A 联合低频 ESWT 可显著缓解脑卒中后小腿三头肌痉挛状态,降低肌张力,改善患肢运动功能及 ADL 能力,可作为治疗脑卒中后小腿三头肌痉挛状态的有效手段,值得临床推广、应用。由于 BTX-A 疗效通常只能持续 3 个月,联合低频 ESWT 治疗能否更好地维持、延长疗效时间还需进一步观察。

### 参 考 文 献

- [1] 陈晓伟,程士欢,李贺,等.A 型肉毒毒素局部注射对脑卒中患者下肢肌痉挛和步行能力的改善作用[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(3):582-586.DOI:10.13481/j.1671-587x.20160332.
- [2] 周陶成,童光磊,张敏,等.踝足矫形器联合肉毒毒素治疗痉挛型脑性瘫痪儿童尖足畸形的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(10):761-764.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.010.011.
- [3] 陶泉.体外冲击波治疗临床应用进展[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(5):396-398.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.05.027.
- [4] 刘鸣,刘峻峰,吴波.脑血管病分类分型进展与解读[J].中华神经

科杂志,2017,50(3):163-167.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.002.

- [5] Kim YW,Shin JC,Yoon JG,et al.Usefulness of radial extracorporeal shock wave therapy for the spasticity of the subscapularis in patient with stroke:a pilot study[J].Chin Med J,2013,126(24):4638-4643.DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131129.
- [6] 孟兆祥,尹正录,陈波,等.可调式肘关节固定器在脑卒中上肢屈肌痉挛患者中的应用[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(10):776-778.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.10.007.
- [7] 恽晓平.康复疗法评定学[M].北京:华夏出版社,2009:85-91.
- [8] 周维金,孙启良.瘫痪康复评定手册[M].北京:人民卫生出版社,2006:46-50.
- [9] 缪鸿石,朱辅连.脑卒中的康复评定和治疗[M].北京:华夏出版社,1996:8-12,22-24.
- [10] 姜丽,王巧缘,温红梅,等.超声引导联合电刺激定位注射肉毒毒素治疗脑卒中后上肢痉挛[J].中国医学影像技术,2012,28(4):769-772.DOI:10.13929/j.1003-3289.2012.04.013.
- [11] 郭友华,谢仁明,李梅,等.超声联合电刺激引导注射 A 型肉毒毒素改善脑卒中患者下肢痉挛、步行能力及日常生活活动能力的效果[J].中国老年学杂志,2013,33(8):3837-3839.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2013.16.007.
- [12] Yablon SA,Brin MF,VanDenburgh AM,et al.Dose response with Onabotulinumtoxin A for post-stroke spasticity:a pooled data analysis[J].Mov Disord,2011,26(2):209-215.DOI:10.1002/mds.23426.
- [13] 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.DOI:10.1002/jor.22111.s
- [14] 徐国兴,闫兆红,张寅萌,等.慢速牵伸训练联合体外冲击波对脑卒中患者肱二头肌痉挛状态的治疗作用[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(2):374-378.DOI:10.13481/j.1671-587x.20180230.
- [15] Picelli A,La Marchina E,Gajofatto F,et al.Sonographic and clinical effects of botulinum toxin type A combined with extracorporeal shock wave therapy on spastic muscles of children with cerebral palsy[J].Dev Neurorehabil,2017,20(3):160-164.DOI:10.3109/17518423.2015.1105320.

(修回日期:2019-06-18)

(本文编辑:易浩)