

A 型肉毒毒素治疗脑卒中或创伤性脑损伤后下肢痉挛的 Meta 分析

董燕¹ 吴涛² 王彤³

¹武警浙江省总队医院康复医学科二病区, 杭州 310051; ²浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学科, 杭州 310016; ³南京医科大学附属第一医院康复医学科, 南京 210019

通信作者: 王彤, Email: wangtong60621@163.com

【摘要】目的 采用 Meta 分析评价 A 型肉毒毒素 (BoNT-A) 治疗脑卒中或创伤性脑损伤 (TBI) 后下肢痉挛的效果和安全性。**方法** 检索 PubMed, EBSCO host, OVID Medline, 以及 Web of Science 等数据库从建库至 2019 年 1 月使用 BoNT-A 治疗脑卒中和 TBI 后下肢痉挛的随机对照试验。对符合纳入标准的, 采用 Stata 15.0 版软件和 RevMan5.3 版软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 项研究, 脑卒中和 TBI 患者共 1334 例。Meta 分析结果显示, 注射 BoNT-A 第 4、8、12 周后, BoNT-A 组肌张力的改善均显著优于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BoNT-A 组注射第 4 周后, 主动踝背伸的改善角度显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组的不良反应发生率、Fugl-Meyer 评分、步行速度和步行距离组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** A 型肉毒毒素可有效地改善脑卒中或 TBI 患者的下肢痉挛程度, 且安全性较好。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 痉挛; 下肢; Meta 分析

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.12.015

The efficacy and safety of using botulinum toxin type A in treating spasticity resulting from stroke or traumatic brain injury: A systematic review with meta-analysis

Dong Yan¹, Wu Tao², Wang Tong³

¹Department of Rehabilitation Medicine, Hangzhou Hospital of the Zhejiang Armed Police Force, Hangzhou 310051, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Hangzhou 310016, China; ³Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Tong, Email: wangtong60621@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of using botulinum toxin type A (BoNT-A) in treating lower limb spasticity resulting from a stroke or traumatic brain injury (TMI). **Methods** Reports of randomized and controlled trials of the effectiveness of BoNT-A treatment for lower limb spasticity resulting from stroke or TMI published before January 2019 were collected from the PubMed, EBSCO host, OVID Medline and Web of Science databases. **Results** Seven studies with 1334 participants were found. Meta-analysis showed that a significant decrease in muscle tone was observed at the 4th, 8th and 12th weeks after BoNT-A injection compared to placebo injection. At the 4th week after the injection, active ankle dorsiflexion was also significantly improved. No significant differences were observed in the rate of adverse events, the average Fugl-Meyer scores, walking pace or walking distance between the two groups. **Conclusion** BoNT-A injections can safely and effectively improve lower limb spasticity after stroke or traumatic brain injury.

【Key words】 Botulinum toxin type A; Spasticity; Lower limbs; Meta-analysis; Brain injury; Stroke

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.12.015

脑卒中和创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 引起的痉挛是临床常见的康复问题, 且 2 类患者痉挛特点类似^[1]。文献报道, 偏瘫侧肢体痉挛的发生率在发病 3 个月后可达 19%, 1 年后可上升至 38%^[2-3]; TBI 后痉挛的发生率约为 13% 至 20%^[4]。

脑卒中后下肢痉挛常表现为马蹄内翻足畸形, 特点为踝关节主动背伸的功能下降, 常伴有足内翻^[5]。痉挛性马蹄足可以引起下肢姿势异常, 从而影响转移、站立及步态^[6], 影响患者生活自理能力和生活质量。研究报道, 脑卒中 3 个月后可达 19%, 非痉挛患者的各项活动能

力均明显优于痉挛患者^[2]。

传统治疗痉挛的方法主要包括口服抗痉挛药物和注射酚类药物。口服抗痉挛药物如苯二氮卓类、巴氯芬等容易出现全身不良反应,且口服药物吸收差,抗痉挛效果并不理想^[7];酒精和苯酚等化学神经溶解法虽然可有效降低肌张力,但注射后可能出现感觉迟钝,反复注射还可能引起神经周围组织纤维化导致疗效变差^[8];利多卡因阻滞在治疗局灶性肌张力障碍中也有效果,但同样存在效果持续时间较短的问题^[8]。

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin type A, BoNT-A)的活性成分是肉毒神经毒素,主要来源于 A 型肉毒梭状芽孢杆菌的霍尔菌株^[9]。BoNT-A 主要作用于神经肌肉接头处,抑制突触前膜对乙酰胆碱的释放,发挥化学去神经作用,引起肌肉松弛性麻痹,从而达到缓解痉挛的目的。

目前有较多的临床研究和个例报道均提示,BoNT-A 可有效治疗卒中或 TBI 后下肢痉挛^[10-11],但随机对照研究较少。本研究通过对近年来的相关文献进行检索、评价和分析,评价了 BoNT-A 治疗卒中及 TBI 后下肢痉挛的效果和安全性,以期能为 BoNT-A 治疗下肢痉挛提供可靠的循证医学证据。

资料与方法

一、纳入和排除标准

1. 文献纳入标准:①试验为随机对照研究,比较 BoNT-A 和安慰剂的效果;②受试者为卒中患者或 TBI 患者;③受试者下肢存在痉挛;④研究中踝跖屈肌痉挛作为主要评价指标之一;⑤限于以英文发表的文献。

2. 文献排除标准:①其他脑部疾病引起的痉挛的研究,如缺血缺氧性脑病;②受试者中包含儿童;③没有明确将下肢痉挛作为观察指标;④没有安慰剂对照组;⑤缺乏足够信息的摘要或会议报道;⑥综述、述评及其他非临床性研究。

二、结局指标

主要结局指标包括 BoNT-A 改善下肢痉挛的效果及不良反应。次要结局指标包括主动踝背伸角度、Fugl-Meyer 评分、步行速度、步行距离等。

三、检索策略

本研究根据 PRISMA(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)原则进行^[12]。计算机检索 PubMed, EBSCO host, OVID Medline 及 Web of Science 数据库,检索时限从建库至 2019 年 1 月。使用英文检索词“botulinum toxin”、“spasticity”、及“randomize”。

四、文献筛选与资料提取

由两名研究员独立完成文献筛选,包括浏览文献题目和摘要进行初筛、全文阅读和评价,并确定纳入研究,然后对文献纳入和排除情况进行交叉核对。两名研究员根据事先设计的资料提取表,独立进行资料提取并交叉核对,如存在争议,则通过互相讨论或交由第三方协助判断。

资料提取内容主要包括:作者、发表年份、研究设计、受试人群、样本量、受试者的年龄、性别、BoNT-A 的种类和剂量、注射方法、评定指标和时间。

五、文献质量评估

使用 Cochrane 的风险偏倚量表评估纳入研究的方法学质量^[13]。内容包括:随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究成果、其他偏倚来源。偏倚风险分为高风险、低风险或不明确。

六、统计学分析

采用 Stata 15.0 版软件进行 Meta 分析,Revman5.3 版循证医学软件用于评价偏倚风险。显著性水平定义为 $P < 0.05$ 。①当连续性指标由相同的评定量表得出时,分析时使用加权均数差(weighted mean difference, WMD)。使用不同量表评定同一个连续性指标时,则使用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)。负值表示肌张力降低。当基线变化的绝对值的标准差(standard deviation, SD)无法直接从研究中得出时,我们根据 Cochrane 手册里的推荐进行估算^[13]。二分类变量使用相对危险度(relative risk, RR)来表示。②统计学异质性的用 I^2 表示, $I^2 = 0$ 提示无异质性; $I^2 < 50\%$ 提示异质性较低, $I^2 > 50\%$ 提示异质性强。当研究之间没有显著的异质性时,使用固定效应模型,当异质性强时使用随机效应模型。

结 果

一、文献检索

通过系统检索 PubMed, EBSCO host, OVID Medline 和 Web of Science 数据库,共筛查到文献 717 篇,从其他文献的参考文献中发现 2 篇文献一并纳入。去除重复文献后获得文献 559 篇,阅读文献标题和摘要进行初筛,排除与研究主题明显无关的研究,进一步获得 14 篇文献。对这 14 篇文献进行全文的仔细阅读,其中无安慰剂对照组 4 篇,上下肢痉挛未分开分析的 1 篇,痉挛由缺氧性脑病等其他疾病引起的 2 篇。将最终符合纳入标准的 7 篇文献进行定性分析,并纳入定量分析。文献检索和结果的流程图见图 1。

二、纳入研究的基本特征及质量评价

研究共包含受试者 1334 例,大部分都是卒中后患者,其中有 2 篇文献包含了 TBI 患者^[14-15]。纳入的

7 篇文献的基本特征详见表 1。

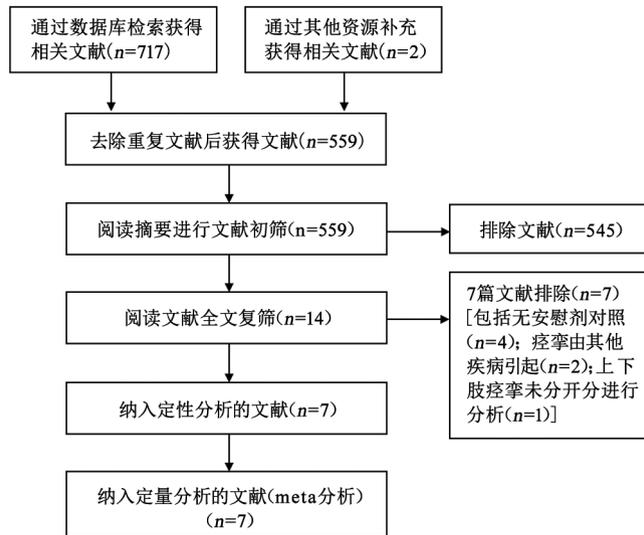


图 1 文献筛选流程和结果

使用 Cochrane 的风险偏倚量表对纳入的研究进行方法学质量评估。Burbaud 等^[14]的研究时间较早,随机序列产生、分配隐藏这两项评价指标文中未做详细交代,风险评估为“不清楚”。该研究文中未给出明确的治疗前、后肌张力变化值和标准差,且肌张力变化情况和其他研究指标列在同一个图中,采取了测量法

估算数值,因此“数据结果不完整”这一项存在高风险。Ryuji 等^[17]和 Dunne 等^[18]的研究中,BoNT-A 组中途退出的人数较安慰剂组明显偏多,可能会对结果造成一定影响,故该项风险也判断为高风险。Dunne 等^[18]在研究中指出,该项研究为多中心试验,在澳大利亚的七个地点进行。虽然在选择和评估患者、注射技术、数据收集和记录方面付出了相当大的努力以确保其一致性,但个体结果可能因治疗团队的经验和技能而有所不同,因此其他偏倚方面考虑为高风险。除腓肠肌和比目鱼肌外,胫后肌痉挛也是造成下肢踝跖屈张力偏高的原因之一,但 Pittock 等^[16]的研究采取了徒手定位,该研究认为,胫后肌的定位需要使用电刺激或肌电图进行引导,故该研究中未进行胫后肌的注射,可能会对结果造成一定影响,因此其他偏倚项判定为高风险。Tao 等^[19]的研究纳入病例数较少,且为 7 项研究中仅有的脑卒中后早期进行 BoNT-A 注射以观察其效果的研究,因此其他偏倚判定为高风险。其他均为低风险,因此纳入的研究总体质量较好,风险较低。

三、Meta 分析

(一)BoNT-A 改善下肢痉挛的效果

7 项研究均使用了 MAS 量表对肌张力进行了评估。Pittock 等^[16]的研究结果发现,注射 BoNT-A 后

表 1 纳入文献基本特征

研究年份 及作者	研究 设计	试验 人群	样本量 (例)	平均年龄 (岁)	性别(例)		病程	肉毒毒素种类 及剂量(U)	引导注射 方法	评价指标	评定时间
					男	女					
Burbaud 等 1996 ^[14]	RCT	脑卒中和 脑外伤	23	51.3	16	17	23.5 个月	Dysport1000	肌电图	MAS, FMA, 步行速 度, 踝背伸角度	基线, 第 4, 12 周
Pittock 等 2003 ^[16]	RCT	脑卒中	234	55.5	147	87	3.3 年	Dysport500, 1000,1500	徒手定位	MAS, FMA, ROM, 步 行距离, 研究者及患 者认为的改善程度	基线, 第 4, 8,12 周
Ryuji 等 2010 ^[17]	RCT	脑卒中	120	62.4	96	24	76.2 个月	Botox300	肌电图	MAS, 步行速度, 研 究者及患者认为的 改善程度	基线, 第 1, 4, 6, 8, 12 周
Dunne 等 2012 ^[18]	RCT	脑卒中	85	58.4	65	20	3.4 年	Botox200,300	肌电图或 电刺激	MAS, 步行分析, 疼 痛, ROM	基线, 第 4, 8,12,16 周
Tao 等 2015 ^[19]	RCT	脑卒中	23	56.6	15	8	23.7 d	Botox200	电刺激	MAS, 步态分析, FMA, 表面肌电图, 改良 Barthel 指数	基线, 第 4, 8 周
Gracies 等 2017 ^[15]	RCT	脑卒中和 脑外伤	381	52.6	256	125	5.1 年	Dysport1000, 1500	电刺激	MAS, 步行速度, 研 究者认为的改善程 度, 踝背伸角度, SF- 36, EQ-5D	基线, 第 4, 12 周
Wein 等 2018 ^[20]	RCT	脑卒中	468	56.5	303	165	64.3 个月	Botox300U	肌电图, 电刺激或 超声	MAS, CGI, GAS, 疼 痛	基线, 第 2, 4, 6, 8, 12 周

注:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);改良 Ashworth 分级(modified Ashworth scale, MAS);Fugl-Meyer 评估(fugl-meyer Assessment, FMA);关节活动范围(range of motion, ROM);36 项简易生活质量评估表(36-Item short form health survey, SF-36);欧洲五维健康量表(European quality of life-5 dimensions, EQ-5D);临床疗效总评量表(clinical global impression, CGI);目标达成量表(goal attainment scale, GAS)

第 12 周,患者肌张力有明显下降,但文中未给出具体的肌张力平均值及标准差,且无法根据图表信息进行估算获得,故该研究未纳入定量分析。其他 6 项研究根据注射 BoNT-A 后评估的时间点进行亚组分析,结果显示,注射后第 4 周,第 8 周和第 12 周,BoNT-A 组肌张力下降程度比安慰剂组明显,差异均具有统计学意义[第 4 周 WMD = -0.53, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) (-0.87, -0.19), $I^2 = 89.1\%$, $P < 0.05$; 第 8 周 WMD = -0.76, 95% CI (-1.48, -0.03), $I^2 = 93\%$; $P < 0.05$; 第 12 周 WMD = -0.32, 95% CI (-0.62, -0.03), $I^2 = 69.8\%$; $P < 0.05$]。

3 个评估时间点所纳入的文献 I^2 值分别为 89.1%, 93%, 69.8%, 研究相互间异质性高。第 8 周仅有 2 项研究,故未进行敏感性分析。对第 4 周和第 12 周数据进行敏感性分析,结果发现,删除 Burbaud 的研究将其他研究合并后的第 4 周 95% CI 明显偏离 (-0.87, -0.19), 第 12 周 95% CI 明显偏离 (-1.48, -0.03), 认为该项研究稳定性较差,提示异质性来源主要是 Burbaud 的研究。

去除异质性高的文献后再次进行 Meta 分析,仍提示第 4 周和第 12 周时 BoNT-A 组痉挛的改善优于安慰剂对照组,差异有统计学意义[第 4 周 WMD = -0.28, 95% CI (-0.39, -0.17), $I^2 = 28.2\%$, $P < 0.05$; 第 12 周 WMD = -0.18, 95% CI (-0.34, -0.02), $I^2 = 0\%$, $P < 0.05$]。

(二) BoNT-A 注射后的不良反应

5 项研究观察了 BoNT-A 和安慰剂注射后的不良反应。异质性检验后, $I^2 = 16.2\%$, 即各研究间异质性较低,该结果显示,BoNT-A 注射和安慰剂注射不良反应类似,差异无统计学意义[RR = 1.14, 95% CI (0.84, 1.57), $P > 0.05$]。

(三) BoNT-A 治疗后主动踝背伸的角度变化

4 项研究^[14-16, 18]观察了主动踝背伸角度。其中 Pittcock^[16]的研究提示,2 组间主动踝背伸角度差异无统计学意义($P > 0.05$),但文中未给出具体数值,故未纳入定量分析。Dunne 等^[18]的研究比较了 12 周时 2 组受试者踝背伸角度大于 5° 的人数,结果发现,BoNT-A 组人数较安慰剂组多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。另两项研究对比了 2 组注射后第 4 周时主动踝背伸的角度变化情况,将其纳入定量分析,结果显示, WMD = 1.19, 95% CI (0.50, 1.88), $I^2 = 28\%$, $P < 0.05$, 提示 BoNT-A 注射有助于改善主动踝背伸角度。

(四) BoNT-A 治疗后 Fugl-Meyer 评分变化

2 项研究^[14, 19]在 BoNT-A 注射后第 4 周进行了 Fugl-Meyer 评定,两项研究之间无异质性 ($I^2 = 0\%$)。结果显示,第 4 周时 BoNT-A 组的 Fugl-Meyer 评分与

安慰剂组比较,差异无统计学意义 [WMD = 1.36, 95% CI (-0.92, 3.63), $P > 0.05$]; 第 8 周和第 12 周时仅有一个研究进行了 Fugl-Meyer 评定,2 组比较,差异无统计学意义[第 8 周 WMD = 1.2, 95% CI (-2.47, 4.87), $P > 0.05$]; 第 12 周 WMD = 1.2, 95% CI (-1.31, 3.71), $P > 0.05$]。

(五) BoNT-A 治疗后步行速度变化

4 项研究在治疗前、后测定了步行速度^[14-15, 17-19]。结果显示,第 4 周 SMD = -0.02, 95% CI (-0.22, 0.18), $I^2 = 0\%$, $P > 0.05$; 第 8 周 SMD = 0.78, 95% CI (-0.53, 2.08), $I^2 = 85\%$, $P > 0.05$; 第 12 周 SMD = 0.02, 95% CI (-0.18, 0.22), $I^2 = 0\%$, $P > 0.05$ 。所有时间点 2 组步行速度比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

(六) BoNT-A 治疗后步行距离变化

2 项研究在治疗前和治疗后第 8 周测定了步行距离,分别为 2 min 步行距离^[16]和 6 min 步行距离^[19]。结果显示,第 8 周时,BoNT-A 组与安慰剂组步行距离比较,差异无统计学意义 [SMD = 1.13, 95% CI (-1.13, 3.38), $I^2 = 93.3\%$, $P > 0.05$]; Pittcock 等^[16]的研究还比较了 2 组第 4 周和第 12 周的步行距离,也未发现 2 组步行距离的差异存在统计学意义。

(七) 患者评估的总体改善程度和研究者评估的总体改善程度

Burbaud 等^[14]的研究采用 3 分制评估了患者评估总体改善程度 (patients' global impression of change, PGIC), 结果发现,BoNT-A 组的 PGIC 评分较对照组评分改善明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但文中未明确指出该评分的评估时间是治疗后第 4 周还是第 12 周。Ryuji 等^[17]的研究则发现,尽管治疗后第 4 周和第 8 周时,BoNT-A 组的 MAS 评分下降更明显,但治疗后第 4、8、12 周,2 组间 PGIC 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 2 组受试者研究者评估的总体改善程度 (investigators' global impression of change, IGIC) 在第 4、6、8 周时比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Gracies 等^[15]研究结果发现,第 4 周时 2 组间的 IGIC 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Wein 等^[20]的研究发现,在第 2、4、6 周时,BoNT-A 组的 IGIC 较对照组改善更明显,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

因部分研究将改善人数作为观察指标,部分研究使用的是具体分值,且评定时间点不一致,所以 PGIC 及 IGIC 均未能进行定量分析。

讨 论

本研究结果显示,治疗后各时间点,BoNT-A 组的肌张力改善程度均优于安慰剂组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间不良反应的发生率比较,差异无统

计学意义($P>0.05$)。该结果提示, A 型肉毒毒素可有效地改善脑卒中或创伤性脑损伤患者的下肢痉挛, 且安全性较好。

2008 和 2009 年, 美国和欧洲分别发表共识, 推荐将局部肉毒毒素注射作为治疗成人局部痉挛的一线治疗方案^[21-22]。但美国共识中明确指出, 有关肉毒毒素治疗成人痉挛的研究, 其方法学设计仍存在一定问题。欧洲共识中, 虽然列举了大量随机对照研究, 但是大部分研究针对的都是上肢痉挛, 有关下肢痉挛的随机对照研究很少。2018 年, “中国肉毒毒素治疗应用专家共识”中指出, 采用肉毒毒素治疗下肢肌张力障碍目前仅有 1 项 2 级证据, 因此不做推荐级别^[23]。

类似的有关 BoNT-A 治疗脑卒中后下肢痉挛的 Meta 分析发表于 2016 年 2 月^[24]。此后, 有 2 项设计良好、样本量较大的随机对照研究相继发表, 因此本课题组重新进行了 Meta 分析, 以期 BoNT-A 治疗脑卒中和 TBI 后下肢痉挛提供更充足的循证医学依据。

脑卒中或 TBI 后的下肢痉挛会对步态造成一定影响, 可以降低步行的稳定性和步行速度, 部分患者需使用矫形器、轮椅等辅助器具, 导致对他人的依赖性增加。下肢痉挛的患者, 痉挛的常见模式包括伸膝肌痉挛引起的“膝关节僵硬”以及踝跖屈肌痉挛引起的“马蹄内翻足”畸形。本研究所纳入的受试者均为踝跖屈肌痉挛的患者。腓肠肌和比目鱼肌是踝跖屈的主要肌肉, 在支撑相中期至蹬离地面阶段及首次触地时发挥作用。踝跖屈肌痉挛可导致足趾廓清障碍, 步行速度减慢。如果这一问题无法得到很好解决, 最终可能影响步行功能的康复^[25]。

本研究纳入的文献中, BoNT-A 注射部位集中于腓肠肌、比目鱼肌, 部分研究还包括了胫后肌和趾长屈肌。Meta 分析结果显示, BoNT-A 可有效改善脑卒中或 TBI 后踝跖屈肌痉挛, 效果在注射后第 12 周时仍存在。

各研究之间的异质性较高, 进行敏感性分析发现, 研究的异质性来源主要是 Burbaud 等^[14]的研究, 去除该研究后其余研究之间的异质性明显降低, 删除该研究后再次行 Meta 分析, 结果仍提示 BoNT-A 可有效缓解下肢痉挛。该研究的异质性来源主要考虑与数据提取有关。该研究文中未给出明确的治疗前、后的肌张力变化值和标准差, 且肌张力变化情况和其他研究指标列在同一个图中, 部分指标标准差的表示相互间难以区分, 故采取测量法估算数值时存在一定问题, 因而偏倚风险判断时该研究的“数据结果不完整”这一项判定为存在高风险。

纳入研究中使用了两种 BoNT-A, 分别为 onabotulinumtoxinA (美国, 商品名 Botox) 以及 abobotulinum-

toxinA (英国, 商品名 Dysport)。另一种常用的 BoNT-A 为 IncobotulinumtoxinA (德国, 商品名 Xeomin), 本研究中未涉及。美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 所批准的 Botox 适应症包括睑痉挛、颈部肌张力障碍、上肢痉挛、下肢痉挛及慢性偏头痛, Dysport 的适应症为颈部肌张力障碍和上肢痉挛^[26]。美国所允许的 Botox 治疗上肢痉挛的最大剂量为 400U, 治疗下肢踝跖屈痉挛的剂量为 300~400 U; 允许 Dysport 治疗脑卒中后患者最大剂量为 1000 U, 而且仅针对上肢^[27]。2016 年, 美国神经学学院更新的指南推荐可使用 Botox 和 Dysport 治疗下肢痉挛^[26]。欧洲指南推荐 Dysport 的最大使用剂量为 1500 U^[22]。本研究纳入的文献中, Botox 的使用剂量为 200~300 U, Dysport 为 500~1500 U, 避免了因注射剂量偏小而对结果造成影响。

BoNT-A 注射时可根据解剖标志徒手定位, 适合于大块的浅表肌肉。Chin 等^[28]比较了脑瘫儿童 226 例徒手定位法和电刺激定位法的准确性, 结果发现体积小的、深部的肌肉使用触诊法定位并不可取, 建议使用电刺激或其他方式进行定位^[28]。有研究比较了徒手定位、电刺激和超声三种引导方法注射肉毒毒素治疗痉挛的效果, 结果发现, 超声引导比徒手定位法痉挛改善更明显, 而关节活动度的改善在超声引导时比电刺激引导和徒手定位均明显^[29]。本研究纳入的文献中, 仅 Pittock 等^[16]的研究使用了解剖标记徒手定位, 研究者已考虑到深部肌肉徒手定位准确性差, 故未注射深部的胫后肌。因该研究未给出具体的肌张力平均值和标准差, 且无法进行估算获得, 故未纳入肌张力的定量分析, 对肌张力的分析结果未造成影响。

改良的 Ashworth 分级和改良 Tardieu 评分是常用的痉挛评定方法, 改良 Ashworth 评分由于简单易行, 常用作痉挛评定的首选方法, 但有学者质疑其组内和组间信度。有研究指出, 改良的 Ashworth 分级组内和组间信度均令人满意, 且用于评定上肢痉挛时的信度比下肢更好^[30]。

1980 年, Lance^[31]提出痉挛的定义为“速度依赖性的牵张反射增强、腱反射亢进为特征的运动障碍”, 是上运动神经元综合征的阳性表现。从这一定义角度来说, 改良的 Tardieu 评分似乎比改良 Ashworth 分级更适合作为痉挛的评定, 因为它评估了特定速度下肌肉对牵张的反应, 但系统综述未能明确改良 Tardieu 评分的信度及效度^[32]。有研究同时使用两种方法对肌张力进行评估, 但结果并不一致, 使用改良 Ashworth 分级时, BoNT-A 组较安慰剂组肌张力改善更明显, 而使用改良 Tardieu 评分时则未能发现差异^[20]。因此, 仍需要更多的研究来明确这两种评估方法评定肌张力的

优劣,研究设计时可以考虑同时采取两种评定方法。

本研究分析了纳入文献中主动踝背伸、Fugl-Meyer 评分、步行速度、步行距离等功能性指标,结果发现,注射 BoNT-A 可以改善主动踝背伸的角度,其他功能性指标均未得到明显改善。当胫前肌等主动踝背伸肌存在功能时,踝跖屈肌张力的下降必然会改善主动踝背伸的角度。纳入 Meta 分析的两项研究均给出了注射前的主动踝背伸角度,提示主动功能是存在的。Pittock 等^[16]的研究未发现 BoNT-A 组和安慰剂组之间主动踝背伸的角度有区别,但文中未给出任何相关具体信息,故无法判断是否因主动踝背伸肌力的缺失而导致功能没有改善。

BoNT-A 未能改善步行的原因可能包括以下几方面。首先,步行的速度和距离取决因素很多,包括局部肌肉张力、中枢协调性、患者的自信心等。有些患者踝跖屈肌的痉挛可能并非造成其步行障碍的主要因素,因此痉挛的改善并不能引起功能的改善。其次,研究中纳入的脑卒中或 TBI 患者大部分痉挛病程都较长,患者已经习惯于步行时痉挛的存在,痉挛改善后患者必须重新学习,以便从马蹄足的痉挛步态转变为足部正常接地的步态,重建步态周期,这一过程需要专业的康复训练。肌张力的临时下降给物理治疗和作业治疗,如肌肉牵伸、增加关节活动度和重建步态等创造了条件。中国康复医学会 2015 年发布的“肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南”中建议在肉毒毒素注射完成后通过牵伸、主动活动、电刺激、矫形器等方法增强肉毒毒素的效果^[33]。而 Pittock 等^[16]、Dunne 等^[18]、Gracies 等^[15]的研究分别仅有 38%、41%、60% 的患者接受了物理治疗。Ruyji 等^[17]的研究中患者未接受物理治疗,Wein 等^[20]的研究中未提及物理治疗方面的内容。缺乏正规的康复训练也可能是功能未得到改善的原因之一。

BoNT-A 治疗的效果可以通过客观和主观两方面来评定。肌张力、Fugl-Meyer 评分、步行速度和步行距离等都属于客观评定。PGIC 和 IGCI 是使用较为广泛的主观评定量表,患者或研究者可以根据自我感觉的改善或恶化程度评分,大部分使用 9 分制,即从 -4 分(非常明显变差)至 4 分(非常明显改善)。从本文纳入的几项研究来看,IGCI 的评定主观差异较大,同一研究内受试者和研究者得出了完全不同的结论。因此使用该指标评定 BoNT-A 改善痉挛的效果,还需进一步商酌。也有研究使用目标达成量表(goal attainment scale, GAS)作为患者主观方面的评定。GAS 由 Kiresu 等^[34]提出,推荐在进行复杂干预时作为评估指标。该量表的优点在于患者可以选择他们认为的对自己重要的功能作为评定指标,而不是把评价者认为的重要结

果作为主要研究指标。本研究纳入分析的文献中有一项使用了 GAS,并将目标分为被动目标和主动目标,结果发现,在第 12 周时被动目标达成情况 BoNT-A 组较安慰剂组好,而主动目标达成情况两者无差异。使用目标评价可能比其他临床评估对治疗的敏感性更好,但也存在目标设定不合理的情况,比如过于简单导致挑战性不够或者目标不切实际。

BoNT-A 注射的不良反应包括全身不良反应和局部不良反应,局部不良反应主要与注射相关,如淤青、水肿以及注射部位疼痛;全身不良反应是指毒素扩散至临近肌肉引起的不良反应,如远隔部位的肌肉无力、不寻常的疲劳、上睑下垂、复视、视力模糊、吞咽困难、流感样症状等^[35]。本研究分析结果也证实了 BoNT-A 的安全性。

本研究中有两篇文献^[15-16]使用了 1500 U 的 Dysport,超过了美国指南推荐的剂量,但仍在欧洲指南推荐剂量内。注射该剂量的治疗组,不良反应发生率较安慰剂组并未增加。Pittock 等^[16]的研究中 1500 U 组仅出现一例步态异常,但 Gracies 等^[15]的研究中 1500 U 组出现了 5 例严重不良反应(3 例为全身肌无力,2 例吞咽障碍,其中严重肌无力 1 例,心梗死亡 1 例),但研究者判断,可能与注射 Dysport 无关。Baricich 等^[36]的研究对使用大剂量 BoNT-A 的文献进行了综述,认为大剂量 BoNT-A 在缓解脑卒中后上下肢痉挛方面效果明显,几乎没有不良反应或者不良反应轻微,但没有足够证据表明注射更高剂量的 BoNT-A 可以更好地改善功能。因此,采用高剂量 BoNT-A 进行治疗时仍需谨慎。

Wu 等^[24]对 BoNT-A 治疗脑卒中后下肢痉挛的效果进行了 Meta 分析,结果发现,脑卒中后患者使用 BoNT-A 治疗痉挛的效果优于对照组,但该研究的受试者除了脑卒中患者外,还包括了 TBI 患者和缺血缺氧性脑病患者,且有一项研究没有安慰剂对照组^[24]。也有其他学者发现,BoNT-A 在减少脑卒中后下肢痉挛方面是安全有效的^[37-39]。本研究在 Wu 等的基础上选取了安慰剂对照的随机研究,受试者仅包括脑卒中和 TBI 患者,补充了近年来最新的两项大样本随机对照研究,并在定性分析的基础上进行了定量分析,对明确 BoNT-A 治疗脑卒中和 TBI 后下肢痉挛的效果和安全性具有一定的指导意义。

本研究存在一些局限性。首先,纳入的研究中有一项研究的受试者为脑卒中后的早期患者,平均病程仅为 23.7 d,该研究受试者入组时的肌张力 MAS 评分为 1 级到 1+级,其他研究受试者的平均病程均在 1 年以上,入组时评分均在 2 级以上。该研究涉及的指标包括第 8 周时的肌张力、Fugl-Meyer 评分、步行速度和

步行距离,可能对这些指标的分析造成一定影响。其次,纳入的研究数量较少,且相互间异质性较高,部分研究其他偏倚风险较高,可能会对结果造成一定影响。最后,因随机对照研究仍相对较少,故未进一步进行试验序贯分析,结论可能存在假阳性或者假阴性。

综上所述,A 型肉毒毒素可有效地改善脑卒中或创伤性脑损伤患者的下肢痉挛,且安全性较好。但由于前文所述的局限性因素,仍需进行更多高质量、大样本的随机对照研究以获得更高级别的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies; a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 355-369. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- [2] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post stroke[J]. *Clin Rehabil*, 2002, 16(5): 515-522. DOI: 10.1191/0269215502cr512oa.
- [3] Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, et al. Spasticity after stroke; its occurrence and association with motor impairments and activity limitations[J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 134-139. DOI: 10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E.
- [4] Pattuwage L, Olver J, Martin C, et al. Management of spasticity in moderate and severe traumatic brain injury; evaluation of clinical practice guidelines[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 32(2): e1-e12. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000234.
- [5] Cioni M, Esquenazi A, Hirai B. Effects of botulinum toxin-A on gait velocity, step length, and base of support of patients with dynamic equinovarus foot[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006, 85(7): 600-606. DOI: 10.1097/01.phm.0000223216.50068.bc.
- [6] Ferreira LA, Neto HP, Grecco LA, et al. Effect of ankle-foot orthosis on gait velocity and cadence of stroke patients; a systematic review [J]. *J Phys Ther Sci*, 2013, 25(11): 1503-1508. DOI: 10.1589/jpts.25.1503.
- [7] Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46(3): 401-410.
- [8] Mezaki T, Kaji R, Hirota N, et al. Treatment of spasticity with muscle afferent block[J]. *Neurology*, 1999, 53(5): 1156-1157. DOI: 10.1212/wnl.53.5.1156.
- [9] Jost WH, Benecke R, Hauschke D, et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:1913-1926. DOI: 10.2147/DDDT.S79193.
- [10] Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW. The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb[J]. *Disabil Rehabil*, 2007, 29(23): 1789-1805. DOI: 10.1080/09638280701568437.
- [11] Reiter F, Danni M, Lagalla G, et al. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1998, 79(5): 532-535. DOI: 10.1016/S0003-9993(98)90068-5.
- [12] Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2011, 39(2): 91-92. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001.
- [13] Gs HJ. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. 2008.
- [14] Burbaud P, Wiart L, Dubos J, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61(3): 265-269. DOI: 10.1136/jnnp.61.3.265.
- [15] Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb; randomized trial and extension[J]. *Neurology*, 2017, 89(22): 2245-2253. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004687.
- [16] Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(4): 289-300. DOI: 10.1159/000069495.
- [17] Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Neurol*, 2010, 257(8): 1330-1337. DOI: 10.1007/s00415-010-5526-3.
- [18] Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, et al. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxin A to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke[J]. *Clin Rehabil*, 2012, 26(9): 787-797. DOI: 10.1177/0269215511432016.
- [19] Tao W, Yan D, Li JH, et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(3): 759-762. DOI: 10.1589/jpts.27.759.
- [20] Wein T, Esquenazi A, Jost WH, et al. Onabotulinumtoxin A for the treatment of poststroke distal lower limb spasticity: a randomized trial [J]. *PM R*, 2018, 10(7): 693-703. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.12.006.
- [21] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2008, 70(19): 1691-1698. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
- [22] Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity [J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(1): 13-25. DOI: 10.2340/16501977-0303.
- [23] 肉毒毒素治疗应用专家组,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J].*中华神经科杂志*, 2018, 51(10): 779-786. DOI:10.3760/cmaj.issn.1006-7876.2018.10.002.
- [24] Wu T, Li JH, Song HX, et al. Effectiveness of botulinum toxin for lower limbs spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2016, 23(3): 217-223. DOI: 10.1080/10749357.2016.1139294.
- [25] Nadeau S, Gravel D, Arsenault AB, et al. Plantarflexor weakness as a limiting factor of gait speed in stroke subjects and the compensating role of hip flexors[J]. *Clin Biomech*, 1999, 14(2): 125-135. DOI: 10.1016/S0268-0033(98)00062-x.
- [26] Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update

summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2016, 86(19): 1818-1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.

[27] Santamato A, Panza F. Benefits and risks of non-approved injection regimens for botulinum toxins in spasticity [J]. Drugs, 2017, 77(13): 1413-1422. DOI: 10.1007/s40265-017-0786-1.

[28] O'brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation[J]. Muscle Nerve Suppl, 1997, 6: S176-180. DOI:10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6+<176::AID-MUS12>3.0.CO;2-4.

[29] Picelli A, Tamburin S, Bonetti P, et al. Botulinum toxin type A injection into the gastrocnemius muscle for spastic equinus in adults with stroke: a randomized controlled trial comparing manual needle placement, electrical stimulation and ultrasonography-guided injection techniques[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(11): 957-964. DOI: 10.1097/PHM.0b013e318269d7f3.

[30] Meseguer-Henarejos AB, Sanchez-Meca J, Lopez-Pina JA, et al. Inter- and intra-rater reliability of the modified Aashworth scale: a systematic review and Meta-analysis [J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2018, 54(4): 576-590. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04796-7.

[31] Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement; Robert Wartenberg Lecture[J]. Neurology, 1980, 30(12): 1303-1313. DOI: 10.1212/wnl.30.12.1303

[32] Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu scale for the measurement of spasticity[J]. Disabil Rehabil,

2006, 28(15): 899-907. DOI: 10.1080/09638280500404305.

[33] 中国康复医学会. 肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南(2015) [J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(1): 81-110. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.01.023.

[34] Kiresuk TJ, Lund SH, Larsen NE. Measurement of goal attainment in clinical and health care programs[J]. Drug Intell Clin Pharm, 1982, 16(2): 145-153. DOI:10.1177/106002808201600210.

[35] Roche N, Schnitzler A, Genet FF, et al. Undesirable distant effects following botulinum toxin type a injection[J]. Clin Neuropharmacol, 2008, 31(5): 272-280. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31815cba8a.

[36] Baricich A, Picelli A, Santamato A, et al. Safety profile of high-dose botulinum toxin type A in post-stroke spasticity treatment [J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(11): 991-1000. DOI: 10.1007/s40261-018-0701-x.

[37] Santamato A, Cinone N, Panza F, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of lower limb spasticity after stroke [J]. Drugs, 2019, 79(2): 143-160. DOI: 10.1007/s40265-018-1042-z.

[38] Gupta AD, Chu WH, Howell S, et al. A systematic review: efficacy of botulinum toxin in walking and quality of life in post-stroke lower limb spasticity[J]. Syst Rev, 2018, 7(1):1. DOI: 10.1186/s13643-017-0670-9.

[39] Baker JA, Pereira G. The efficacy of botulinum toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach[J]. Clin Rehabil, 2016, 30(6): 549-558. DOI:10.1177/0269215515593609.

(修回日期:2020-11-10)

(本文编辑:阮仕衡)

· 临床研究 ·

医护治一体化康复管理模式在脑卒中患者肺康复中的应用

杨啸燕¹ 颜丽娜¹ 饶高峰¹ 李旺勇² 张文福¹ 邱慧琴¹ 廖益萍¹ 李玲颖¹ 江子珍

¹浙江省温岭市第一人民医院康复医学中心,温岭 317500; ²浙江省温岭市第一人民医院急诊创伤,温岭 317500

通信作者:颜丽娜,Email:568748918@qq.com

【摘要】 目的 探索医护治一体化康复管理模式在脑卒中患者肺康复中的应用效果。**方法** 选取浙江省温岭市第一人民医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治且符合纳入标准的脑卒中合并发肺功能障碍患者 69 例,其中 2018 年 6 月之前收集的 34 例患者设为对照组,之后收集的 35 例患者设为观察组。2 组患者均给予康复医学科一般常规治疗护理及康复训练(包括运动疗法、电动起立床训练、吞咽训练、呼吸训练器锻炼、胸廓活动度训练和腹式呼吸训练,每日 1 次,每项训练 20 min,5 次/周),观察组此基础上实施医护治一体化康复管理模式治疗,所有康复评估及治疗均由医护治三方共同商讨决定并实施。2 组患者的观察时间均为 6 周。分别于干预前和干预 6 周后(干预后),采用改良的 Barthel 指数评分、洼田饮水试验评分、用力肺活量(FVC)、1 秒用力呼气量(FEV1)、FEV1/FVC%、最大呼气流量(PEF)评定 2 组患者的日常生活活动(ADL)能力及肺功能,并观察治疗期间因肺部感染使用抗生素的比率。**结果** 2 组患者干预后的 ADL 评分和洼田饮水试验评分[对照组(33.97±8.42)和(3.65±0.69)分,观察组(40.43±9.03)和(3.11±0.76)分]均较组内干预前[对照组(18.67±7.51)和(4.09±0.67)分,观察组(19.14±6.80)和(4.11±0.63)]明显改善($P < 0.05$);且观察组的 ADL 及洼田饮水试验评分较对照组改善更为明显($P < 0.05$)。2 组患者干预后的 FVC、