

· 临床研究 ·

A 型肉毒毒素对脑卒中患者胫神经 F 波和步行能力的影响

宋涛 龙丽华 李辉萍

【摘要】目的 探讨小腿三头肌局部 A 型肉毒毒素 (BTX-A) 注射对脑卒中患者胫神经 F 波和步行能力的影响。**方法** 选择 20 例脑卒中偏瘫下肢痉挛患者,按患者意愿和治疗方式的不同分为实验组和对照组,每组 10 例。所有患者均接受为期 4 周的步行训练、平衡训练、肌力训练等常规康复治疗;在康复治疗前,实验组在电刺激引导下接受患侧下肢腓肠肌和比目鱼肌 BTX-A 注射治疗,总剂量 300 IU,BTX-A 注射只进行 1 次。选择患侧下肢胫神经行 F 波检测,使用改良式 Ashworth 量表评定肌张力,起立步行测试和 10 m 自由步行测试评价患者步行能力,并进行统计学分析比较。**结果** ①治疗前,实验组和对照组的胫神经 F 波波幅分别为 $(387.8 \pm 48.7) \mu V$ 和 $(375.6 \pm 56.6) \mu V$,2 组的 F/M 值分别为 $(31.4 \pm 5.6) \%$ 和 $(28.6 \pm 5.4) \%$,2 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);实验组患者治疗 2 周后的胫神经 F 波波幅和 F/M 值均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$),而对照组下降不明显 ($P > 0.05$);治疗 2 周后和治疗 4 周后,2 组间同时时间点的比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。②治疗前,实验组与对照组患者小腿三头肌肌张力评分分别为 (3.76 ± 0.67) 分和 (3.86 ± 0.54) 分,2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 4 周后,实验组患者小腿三头肌肌张力评分为 (1.87 ± 0.87) 分,较治疗前明显下降 ($P < 0.05$),而对照组患者小腿三头肌肌张力评分为 (3.36 ± 0.87) 分,较治疗前略有下降 ($P > 0.05$),但 2 组间同时时间点比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。③治疗前,实验组和对照组的 TUG 测试时间分别为 $(45.6 \pm 7.5) s$ 和 $(46.4 \pm 8.9) s$,2 组患者 10 m 自由步行测试时间分别为 $(44.6 \pm 8.4) s$ 和 $(43.8 \pm 9.1) s$,组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 4 周后,实验组患者的 TUG 和 10 m 自由步行测试时间分别为 $(24.1 \pm 10.3) s$ 和 $(24.5 \pm 9.8) s$,较治疗前明显减少 ($P < 0.05$),而对照组减少不明显 ($P > 0.05$);治疗 4 周后,实验组患者的 TUG 和 10 m 自由步行测试时间与对照组同时时间点比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 下肢局部注射肉毒毒素 (BTX) 可降低相应脊髓节段运动神经元的 F 波波幅,BTX 注射结合康复训练治疗可以显著提高患者的步行能力。

【关键词】 肉毒毒素; 脑卒中; 步行能力; 肌电图

Effects of botulinum toxin type A on the F-wave of the tibial nerve and the walking ability of stroke patients

SONG Tao*, LONG Li-hua, LI Hui-ping. * Department of Rehabilitation Medicine, Hunan Mawangdui Hospital, Chasha 410016, China

Corresponding author: LONG Li-hua, Email: hnmwdkf@163.com

【Abstract】Objective To explore the effects of botulinum toxin type A (BTX-A) on the F-waves of the tibial nerve and the walking ability of stroke patients. **Methods** Twenty stroke patients with spastic hemiplegia of a lower limb were randomly divided into experimental and control groups with 10 patients in each group. All received four weeks of conventional rehabilitation, including walking training, balance training and muscle strength training. In the experimental group, a total of 300 IU of BTX-A was injected into the gastrocnemius (200 IU) and soleus muscles (100 IU) before the start of routine rehabilitation, guided by using the electrical stimulation. Muscle tone was assessed using the modified Ashworth scale (MAS). Walking ability was assessed with the timed up and go test (TUGT) and a 10 m free walking test. F-wave parameters were recorded in the tibial nerve before, two weeks and four weeks after the injection. **Results** In the experimental group there was a significant difference in F-wave amplitude between those recorded before treatment and after two weeks of treatment. The control group showed no statistically significant difference. In experimental group there was also a statistically significant difference in triceps muscle tension before and after treatment which was not observed in the control group. Walking ability improved significantly in both groups. **Conclusions** Local injection of BTX-A into the lower limbs can reduce the F-wave amplitudes of spinal cord motor neurons. BTX-A injection combined with rehabilitation training can significantly improve the walking ability of stroke patients.

【Key words】 Botulinum toxin; Stroke; Walking ability; Electromyography

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.02.009

作者单位:410016 长沙,湖南省马王堆医院康复医学科(宋涛、李辉萍);湖南省马王堆医院超声诊断科(龙丽华)

通信作者:龙丽华,Email:hnmwdkf@163.com

脑卒中患者由于中枢神经本身或传导系统发生损伤,导致下运动神经元功能过度释放,肌肉张力增高,难以精确地完成任意动作,常表现为特征性的运动模式^[1]。降低患者运动关键肌群肌张力,恢复正常的运动功能,一直是康复治疗关注的重点之一。Das 和 Park^[2]1989 年第 1 次使用肉毒毒素(botulinum toxin, BTX)治疗中枢神经系统受损引起的痉挛,随后 BTX 逐渐被应用于多种上运动神经元疾病,其在降低肌张力、促进患者功能恢复中的独特作用已得到肯定^[3]。BTX 是厌氧性革兰染色阳性杆菌产生的噬神经蛋白,能够选择性地作用于神经肌肉接头,抑制乙酰胆碱释放,引起肌肉松弛性麻痹^[4];BTX 还可作用于脊髓运动神经元,影响其兴奋性,这可能是 BTX 治疗痉挛的机制之一^[5];但目前 BTX 对脑卒中患者脊髓运动神经元的影响尚鲜见报道。本研究旨在观察和探讨脑卒中患者小腿三头肌 BTX 注射对胫神经 F 波及步行能力的影响。

对象与方法

一、研究对象

入选标准:①首次发病,符合全国第 4 届脑血管病会议制订的脑卒中偏瘫诊断标准^[6],并经头颅 CT 或 MRI 证实;②年龄 < 70 岁;③无严重的全身系统并发症;④能够独立或借助手杖步行,步行时存在膝过伸、足跟难以着地;⑤小腿三头肌肌张力评级(改良 Ashworth 法)高于 1⁺级;⑥Brunnstrom 下肢评估Ⅲ~Ⅵ期;⑦患者或家属均签署知情同意书。

排除标准:①严重的言语障碍、认知障碍,不能配合测试者;②步行距离不能满足要求者;③正在服用抗痉挛药物者,如巴氯芬、丹曲林等。

选取 2012 年 1 月至 2012 年 10 月在湖南省马王堆医院康复医学科住院且符合上述标准的脑卒中偏瘫患者 20 例,其中男 12 例,女 8 例;年龄 40~68 岁,平均(52.6±13.9)岁;病程 4~11 个月,平均(7.0±2.3)个月;脑出血 8 例,脑梗死 12 例;右侧偏瘫 13 例,左侧偏瘫 7 例。将所有参与本研究的 20 例患者,按患者意愿和治疗方法的不同分为实验组和对照组,每组 10 例。2 组患者年龄、病程等一般资料、胫神经 F 波及步行能力等经统计学分析比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、药品和注射用品

选用兰州生物制品研究所生产的治疗用 A 型肉毒毒素,每支含 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)100 IU。使用前每支药品用生理盐水稀释为 100 IU/ml。实验器械包括一次性神经阻滞绝缘注射针、表面电极、导线、电刺激器(北京市康复医疗仪器

厂生产)。

三、治疗方法

所有患者均接受常规康复训练治疗。实验组患者则在开始常规康复训练治疗前,接受患侧下肢腓肠肌、比目鱼肌的 BTX-A 注射。

1. 常规康复训练方法:根据患者不同的康复评定结果,由医师和治疗师制订康复训练项目,康复训练由治疗师负责具体实施,所有医师和治疗师均不清楚本实验分组情况。康复训练包括平衡能力训练、步行训练、牵伸训练、低频电刺激、肌力训练和神经肌肉促进技术等。每日训练 2 h,每周 6 d,共治疗 4 周。

2. BTX 注射方法:将刺激器阴极贴于对侧肢体表面,用表面电极在腓肠肌和比目鱼肌体表投影区寻找,直至找到用最小电流强度引起最大肌肉收缩的位置。腓肠肌内外侧头各定位 2 个注射点,比目鱼肌定位 2 个注射点。注射点局部碘伏常规消毒,将绝缘针从注射点进针,调节进针深度和电流强度,当用最小电流强度引起最大肌肉收缩时,回抽注射器,无血液被抽入注射器,推入 BTX-A,每个注射点注射剂量为 50 IU。腓肠肌内外侧头各注入 100 IU,比目鱼肌注入 100 IU,总剂量 300 IU。

四、评定方法

所有患者均在开始治疗前和治疗 4 周结束后接受肌张力及步行能力评定。所有患者均在治疗前、治疗 2 周末和治疗 4 周后接受电生理检查。采用专人盲法评定。电生理检测由专业肌电图医师进行,肌张力及步行能力评定由康复医师进行。

1. 电生理检测:采用美国 Medtronic 公司产 Keypoint-4 型肌电图诱发电位仪。选择胫神经进行 F 波检测。刺激电极选用肌电图仪自带双极电极,记录电极和参考电极均采用氯化银表面电极。记录电极置于腓展肌肌腹运动点,参考电极置于该肌肉肌腱处,刺激电极置于内踝后方胫神经处,地线置于参考电极与刺激电极之间。刺激频率为 1 Hz,记录灵敏度为 0.5 mV/D,扫描速度为 5 ms/D,滤波范围 20~10 000 Hz。连续给予 20 次超强刺激,记录 F 波的平均波幅与最大的 M 波波幅,计算 F/M。

2. 肌张力评定:采用改良 Asworth 法^[7],0 级为无肌张力增高,4 级为肢体僵硬,共分为 0、1、1⁺、2、3 和 4 级六个级别,为了便于统计分析将其分别记录为 0、1、2、3、4 和 5。

3. 计时起立行走(timed up and go, TUG)测试:评定时患者穿着平常穿的鞋,坐在有扶手和靠背的椅子上。要求患者以尽可能快的速度完成从椅上站起,向前走 3 m,再转身,走回椅子坐下。记录完成时间,每个患者测试 3 次,取平均值。

4. 10 m 自由步行测试:要求受试者以最大安全步行速度步行 15 m,记录从步行第 2 米到步行第 12 米所需的时间,即为患者最大步行速度^[8]。每个患者测试 3 次,取平均值。

五、统计学分析

使用 SPSS 14.0 版统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验比较同组患者治疗前后步行能力变化情况,使用秩和检验比较治疗前后肌张力变化情况。采用方差分析比较同组患者 F 波变化情况,多重比较选用 LSD 法;采用两独立样本 t 检验分析实验组与对照组之间步行能力与 F 波变化情况。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

所有患者均完成全部康复训练治疗及评定,整个实验过程中无不良事件发生,BTX-A 注射后患者均无明显不适,无过敏反应发生,仅个别病例出现注射点局部淤青,数日内自行缓解。

一、2 组患者胫神经 F 波检测比较

治疗前实验组和对照组的胫神经 F 波波幅分别为(387.8 ± 48.7) μV 和(375.6 ± 56.6) μV ,2 组的 F/M 值分别为(31.4 ± 5.6)% 和(28.6 ± 5.4)%,2 组比较,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗 2 周后和治疗 4 周后,2 组患者的胫神经 F 波波幅和 F/M 值均较治疗前降低,对照组的 F 波波幅和 F/M 值与治疗前组内比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而实验组的 F 波波幅和 F/M 值与治疗前组内比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者治疗 4 周后的 F 波波幅和 F/M 值与治疗 2 周后的组内比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但实验组患者治疗 2 周后和治疗 4 周后的 F 波波幅和 F/M 值分别与对照组同时间点的比较,下降更为明显($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后胫神经 F 波波幅及 F/M 值比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	F 波波幅(μV)		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
实验组	10	387.8 ± 48.7	260.5 ± 55.8^{ab}	240.4 ± 67.8^{ab}
对照组	10	375.6 ± 56.6	340.5 ± 68.9	320.3 ± 71.9
组别	例数	F/M 值(%)		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
实验组	10	31.4 ± 5.6	24.5 ± 6.1^{ab}	22.5 ± 4.6^{ab}
对照组	10	30.6 ± 4.8	28.6 ± 5.4	27.7 ± 5.9

注:与组内治疗前比较比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^b $P < 0.05$

二、2 组患者小腿三头肌肌张力评分比较

治疗前,实验组与对照组患者小腿三头肌肌张力

评分分别为(3.76 ± 0.67) 分和(3.86 ± 0.54) 分,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后,实验组患者小腿三头肌肌张力评分为(1.87 ± 0.87) 分,较治疗前明显下降($P < 0.05$),但对照组患者小腿三头肌肌张力评分为(3.36 ± 0.87) 分,与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后,实验组患者小腿三头肌肌张力评分与对照组同时间点比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后小腿三头肌肌张力评分比较
(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肌张力评分	
		治疗前	治疗 4 周后
实验组	10	3.76 ± 0.67	1.87 ± 0.87^{ab}
对照组	10	3.86 ± 0.54	3.36 ± 0.87

注:与治疗前组内比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^b $P < 0.05$

三、2 组患者步行能力比较

治疗前,实验组和对照组的 TUG 测试时间分别为(45.6 ± 7.5)s 和(46.4 ± 8.9)s,2 组患者 10 m 自由步行测试时间分别为(44.6 ± 8.4)s 和(43.8 ± 9.1)s,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗 4 周后,实验组患者的 TUG 和 10 m 自由步行测试时间分别为(24.1 ± 10.3)s 和(24.5 ± 9.8)s,较治疗前明显减少($P < 0.05$),而对照组减少不明显,与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 4 周后,实验组患者的 TUG 和 10 m 自由步行测试时间与对照组同时间点比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后步行能力情况(s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TUG 测试		10 m 自由步行测试	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
实验组	10	45.6 ± 7.5	24.1 ± 10.3^{ab}	44.6 ± 8.4	24.5 ± 9.8^{ab}
对照组	10	46.4 ± 8.9	35.6 ± 13.4	43.8 ± 9.1	34.3 ± 10.6

注:与治疗前组内比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^b $P < 0.05$

讨 论

BTX 是厌氧性革兰染色阳性杆菌产生的噬神经蛋白,有 7 种血清亚型(A ~ G 型),A 型作用最强。BTX 局部肌肉注射后,经内源性或外源性的蛋白水解酶切割,重链选择性的与胆碱能神经终板的突触前膜受体结合;在受体介导下轻链以胞饮的形式进入细胞,裂解突触相关蛋白(synapse associated proteins, SNAP)^[9];SNAP 蛋白复合物是介导乙酰胆碱囊泡出胞所必需的物质,SNAP 被裂解抑制了乙酰胆碱的量子式释放,从而引起肌肉松弛性麻痹^[4]。这是 BTX 在临床应用普遍认同的理论基础。但是在临床应用和研

究中发现,BTX 局部注射后,可在远隔部位引起不良反应,如感冒样症状,这一现象不能够用 BTX 局部扩散解释,称为“远隔效应”。F 波为周围神经接受超强电刺激后逆向传导的结果,被认为是衡量脊髓运动神经元兴奋性的一项敏感指标,常用于药物或物理因子治疗痉挛的疗效评价^[10-11]。本研究实验组在接受小腿三头肌 BTX-A 注射后常规康复训练治疗 2 周后,胫神经 F 波波幅出现明显下降,而对照组无明显变化,说明 BTX 确实影响了相应节段脊髓运动神经元的兴奋性。

Manca 等^[12]研究发现,BTX 被注射到局部后可通过运动神经纤维的逆向轴突运输或者血源途径,直接或间接地到达相应脊髓节段的运动神经元,引起脊髓运动神经元神经递质相关基因(如胆碱乙酰基转移酶基因、B-降钙素基因相关肽、脑啡肽基因和胆囊收缩素等)表达改变,这可能是 BTX-A 局部注射改变脊髓运动神经元兴奋性的病理生理机制。Filippi 等^[13] 1993 年对鼠下颌肌 BTX-A 注射后行肌梭功能试验研究发现, Ia 类纤维传入功能减退,反射性地引起 α 运动神经元活动减少。因此可以认为,BTX-A 可降低远隔部位脊髓运动神经元的兴奋性,但作用机制可能与多因素同时参与有关。

计时起立行走(timed up and go,TUG)测试原本是一种快速筛查老年人是否存在移动平衡能力问题的工具,健康老年人能在 10 s 之内完成这项测试^[14]。整个测试过程中患者需完成起立、行走、转身、再行走、坐下等一系列功能活动,而这些功能活动都是患者日常生活中最为基本的活动技巧,可反映患者平衡和移动的综合能力。10 m 自由步行也是一种简单可靠的测试患者步行速度指标。脑卒中患者由于小腿三头肌肌张力过高可出现一系列异常步态,如支撑相出现膝过伸、摆动相时足下垂、首次触地时足尖或全足落地等。本研究对照组患者在接受康复治疗后,步行能力出现提高,但仍低于实验组,这可能是由于小腿三头肌肌张力变化不明显造成的。BTX 注射的目的不仅是降低痉挛肌肉的张力,而且还是打破现有的异常运动模式或痉挛模式,为肢体运动功能恢复创造条件,因此单纯注射 BTX 而不进行康复训练治疗是达不到提高功能恢复目标的。BTX-A 的药理作用一般只有 3 个月,在注射后辅以电刺激、神经促进技术等康复训练可以促进药物的吸收和内化^[15-16],延长作用时间,增强药物的疗效。

综上所述,BTX 注射后可影响相应脊髓节段的兴奋性,这可能是其降低痉挛提高患者步行能力的机制之一,但具体的作用的环节仍需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Logan LR. Rehabilitation techniques to maximize spasticity management. *Top Stroke Rehabil*, 2011,18:203-211.
- [2] Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J*, 1989,65:208-210.
- [3] 蔡成欢,冯尚武,陈毅成. 神经损伤诊断治疗系统定位联合超声引导下注射 A 型肉毒毒素治疗脑卒中痉挛的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2011,33:638-639.
- [4] Olver J, Esquenazi A, Fung VS, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults; international consensus statement. *Eur J Neurol*, 2010,17:S57-S73.
- [5] Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, et al. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. *Clin Neurophysiol*, 2001,112:636-640.
- [6] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996,29:379-380.
- [7] Ghotbi N, Nakhostin Ansari N, Naghdi S, et al. Measurement of lower-limb muscle spasticity: intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. *J Rehabil Res Dev*, 2011,48:83-88.
- [8] States RA, Pappas E, Salem Y. Overground physical therapy gait training for chronic stroke patients with mobility deficits. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009,8:CD006075.
- [9] Edupuganti OP, Ovsepian SV, Wang J, et al. Targeted delivery into motor nerve terminals of inhibitors for SNARE-cleaving proteases via liposomes coupled to an atoxic botulinum neurotoxin. *FEBS J*, 2012,279:2555-2567.
- [10] Lukacs M. F wave measurements detecting changes in motor neuron excitability after ischaemic stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2007,47:109-115.
- [11] Udby BJ, Nielsen JF. Evidence of increased motoneuron excitability in stroke patients without clinical spasticity. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009,23:14-16.
- [12] Manca M, Merlo A, Ferraresi G, et al. Botulinum toxin type A versus phenol: a clinical and neurophysiological study in the treatment of ankle clonus. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010,46:11-18.
- [13] Filippi GM, Errico P, Santarelli R, et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol*, 1993,113:400-404.
- [14] Kamide N, Takahashi K, Shiba Y. Reference values for the Timed Up and Go test in healthy Japanese elderly people: determination using the methodology of meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*, 2011,11:445-451.
- [15] Pellett S, Tepp WH, Stanker LH, et al. Neuronal targeting, internalization, and biological activity of a recombinant atoxic derivative of botulinum neurotoxin A. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011,405:673-677.
- [16] Houltram J, Noble I, Boyd RN, et al. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol*, 2001,8:S194-S202.

(修回日期:2012-12-20)

(本文编辑:汪 玲)