

· 临床研究 ·

A 型肉毒毒素注射联合康复干预治疗痉挛性斜颈的疗效观察

郭钢花 张秋珍 李哲

【摘要】 目的 观察局部注射 A 型肉毒毒素联合康复干预对痉挛性斜颈患者痉挛病情及生活质量的影响。**方法** 采用随机数字表法将 38 例痉挛性斜颈患者分为联合治疗组及对照组。2 组患者均给予局部肌肉 A 型肉毒毒素注射,联合治疗组于 A 型肉毒毒素注射 1 周后给予康复干预。于治疗前、A 型肉毒毒素注射 1 周后及注射 8 周后分别采用多伦多痉挛性斜颈评定量表(TWSTRS)、Tsui 量表对患者疗效进行评定,采用健康调查量表(SF-36)对患者生活质量改善情况进行评估。**结果** 经 A 型肉毒毒素注射 8 周后,发现联合治疗组 TWSTRS 量表病情严重程度评分[(9.5 ± 2.6)分]、残疾程度评分[(5.9 ± 4.1)分]、躯体疼痛评分[(3.7 ± 1.5)分]、SF-36 量表生理职能评分[(68.3 ± 19.5)分]、生理机能评分[(80.6 ± 19.1)分]、活力评分[(76.3 ± 20.3)分]、精神健康评分[(74.3 ± 22.5)分]及 Tsui 量表评分[(3.2 ± 1.6)分]均较治疗前明显改善($P < 0.05$),其中生理职能、躯体疼痛、活力、精神健康及 Tsui 评分与对照组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组仅发现病情严重程度评分[(11.4 ± 3.6)分]、Tsui 量表评分[(5.8 ± 1.7)分]与治疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在常规应用肉毒毒素基础上辅以康复训练治疗痉挛性斜颈具有协同疗效,能进一步缓解疼痛、降低伤残评分、提高患者生活质量。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 痉挛性斜颈; 康复训练; 生活质量

The effect of botulinum toxin type A combined with rehabilitation on spasmodic torticollis Guo Ganghua, Zhang Qiuzhen, Li Zhe. Department of Rehabilitation, The 5th Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Li Zhe, Email: lizhe.1974@163.com

【Abstract】 Objective To observe the impact of an injection of botulinum toxin type A combined with rehabilitation on the quality of life (QOL) of patients with spasmodic torticollis. **Methods** Thirty-eight patients with spasmodic torticollis were randomly divided into a combined treatment group and control group. Both groups were given a local muscular injection of botulinum toxin type A. One week later the combined group was given rehabilitation training. Both groups were assessed using the Toronto torticollis rating scale (TWSTRS), Tsui's scale and a health survey (SF-36) one week and eight weeks after the injection. **Results** Eight weeks after the injection, severity, disability, pain, physical functioning, vitality, mental health and Tsui scores had all increased significantly in the combined treatment group compared with before treatment. Physical functioning, pain, vitality, mental health and Tsui scores had also improved significantly compared with the control group. In the control group, only severity and Tsui scores were significantly improved compared with before treatment. Throughout the course of treatment there were no significant adverse reactions. **Conclusions** Combining botulinum toxin type A with rehabilitation has synergistic effects on spasmodic torticollis. It can significantly reduce disability scores, relieve pain and improve quality of life.

【Key words】 Botulinum toxin type A; Spasmodic torticollis; Rehabilitation; Quality of life

痉挛性斜颈(cervical dystonia, CD)是临床上常见的局灶型肌张力障碍,患者病情以颈部肌肉阵发性不自主收缩引起的头颈部运动及姿势异常为主要特征,其颈部深浅肌肉均可受累且常伴有疼痛^[1]。临床上痉挛性斜颈患者常见的异常姿势包括旋颈、颈侧倾、颈前倾及颈后仰,或者上述几种姿势混合出现;另外即使

患者异常姿势相似,也可能是不同肌肉收缩并相互作用的结果,且受累肌肉还可能继发增生肥大,从而累及颈椎诱发颈椎关节病、颈神经根病等,对痉挛性斜颈患者生活质量造成严重影响^[2]。目前局部注射 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)是痉挛性斜颈患者首选治疗方案之一,但需反复注射且机体容易产生抵抗,而结合康复训练治疗痉挛性斜颈患者的临床研究目前国内鲜见报道。基于上述背景,本课题主要观察 BTX-A 注射联合康复治疗对痉挛性斜颈患者疾病严重程度、伤残评分、疼痛及生活质量的影响,并与

单纯 BTX-A 注射治疗进行疗效对比,为临床改进痉挛性斜颈患者治疗手段提供参考资料。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2010 年 1 月到 2013 年 1 月期间在我院康复中心住院治疗的痉挛性斜颈患者 38 例,患者入选标准包括:①均符合《肌张力障碍诊断与治疗指南》中关于痉挛性斜颈的诊断标准^[3];②患者神志清醒,理解力正常,可配合完成相关指令动作;③无严重心、肝、肺、肾等重要脏器疾患;剔除对 BTX-A 注射有禁忌证或注射后无效的患者。采用随机数字表法将上述入选患者分为联合治疗组及对照组,每组 19 例。2 组患者基本资料及病情详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 2 组患者基本资料及病情比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	CD 类型(例)	
		男	女			单一型	混合型
联合治疗组	19	13	6	50.6 $\pm$ 10.5	9.3 $\pm$ 3.2	13	6
对照组	19	11	8	48.1 $\pm$ 12.6	8.1 $\pm$ 2.9	12	7

二、治疗方法

2 组患者均给予 BTX-A(保妥适)注射治疗,根据患者不同临床类型选择相应注射肌肉,主要注射肌肉包括胸锁乳突肌、头夹肌、肩胛提肌、斜方肌、头半棘肌、颈阔肌等,注射前行肌电图检查,根据静息期肌肉是否出现群发电位及活动后电位长时间存在等特征,并结合局部肌肉是否有明显痉挛、肥厚、僵硬及酸痛感等表现,从而确定肌肉受累范围及程度。每块肌肉注射 4~6 个点,每个点注射 5~10 U,每块肌肉注射总量不超过 100 U,每次注射总量不超过 400 U。注射 1 周后复诊。

联合治疗组患者于 BTX-A 注射 7 d 后辅以康复治疗,康复治疗内容包括:①肌肉牵拉放松训练,由治疗师向各方向被动牵拉肌肉,扩大颈椎小平面关节活动度,拉伸拮抗肌以减轻其肌腱反射效应引起的肌紧张,手法由轻及重,该训练持续 15 min。②运动再学习(motor learning exercises)训练,由治疗师帮助患者纠正异常姿势,根据其日常生活需要进行功能性训练,被动拉伸患侧筋膜并按摩深层肌肉,反复强化向健侧运动以对抗痉挛肌肉,治疗力度以患者能承受为度,该治疗持续 30 min。③运动训练(kinesiotherapy),指导患者分别在被动及主动模式下进行各个横轴方向的侧屈运动及纵轴伸屈运动,以扩大肌肉、肌腱、韧带运动范围,改善颈部肌肉对姿势、平衡的控制能力,该训练持续 30 min。上述康复训练每周开展 5 次,连续训练 4 周。

三、疗效评定标准

于治疗前、BTX-A 注射 1 周后及注射 8 周后对 2 组患者进行评定,患者痉挛性斜颈疗效评定分别采用多伦多痉挛性斜颈评定量表(Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS)及 Tsui 量表。TWSTRS 量表主要由 3 部分组成,包括严重程度(0~35 分)、致残程度(0~30 分)及疼痛(0~20 分),满分为 85 分,得分越高表示受试者疾病程度越严重。Tsui 量表评分 = $[(R + L + E) \times Ds] + (U \times Du)$,其中 R 表示旋转度(无旋转计 0 分, $< 15^\circ$ 计 1 分, $15 \sim 30^\circ$ 计 2 分, $> 30^\circ$ 计 3 分);L 表示头倾斜度(无倾斜计 0 分,轻度倾斜计 1 分,中度倾斜计 2 分,重度倾斜计 3 分);E 表示肩的抬举或压低(无改变计 0 分,轻度改变计 1 分,重度改变计 2 分);U 表示非持续性动作情况,如无震颤、抽动计 0 分,有震颤、抽动计 1 分;Ds、Du 分别为持续性、非持续性动作的受累程度(间隙性计 1 分,连续性计 2 分)。患者生活质量评定采用 SF-36 健康调查量表(the Medical Outcome Study 36-item short-form health survey),该量表主要针对患者生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康共 8 个方面进行全面评估,各条目计分方法参照公式 $S = [(A - B) / (C - B)] \times 100$,其中 A、B、C 分别代表该条目的实际得分、该条目可能最低分及可能最高分,各条目得分越高表示受试者健康状况越好。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,选用 SPSS 17.0 版统计学软件包进行数据分析,计量数据比较采用 t 检验,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

2 组患者于 BTX-A 注射 4~7 d 后均可见颈部痉挛缓解;整个治疗过程中未见明显不良反应,仅有 1 例患者出现轻微口干,2 例患者颈肌力量减退,均未给予特殊处理,于 BTX-A 注射后 2 周内均自行缓解。2 组患者治疗前、后 TWSTRS 及 Tsui 量表评分结果详见表 2,表中数据显示,治疗前及 BTX-A 注射 1 周后,发现 2 组患者 TWSTRS 评分组内及组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);BTX-A 注射 1 周后 2 组患者 Tsui 评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$)。BTX-A 注射 8 周后,发现 2 组患者 TWSTRS 严重程度评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),同时联合治疗组残疾程度及疼痛评分亦较治疗前明显降低($P < 0.05$),2 组患者 Tsui 评分均较治疗前进一步改善($P < 0.05$);进一步分析发现,BTX-A 治疗 8 周后联合治疗组疼痛评分及 Tsui 评分均显著优于对照组水平,组间差异均具有统计学

表 2 治疗前、后 2 组患者 TWSTRS 及 Tsui 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TWSTRS 量表评分			Tsui 评分
		严重程度评分	残疾程度评分	疼痛评分	
联合治疗组					
治疗前	19	15.9 ± 3.4	11.5 ± 3.5	7.9 ± 2.6	12.6 ± 2.1
BTX-A 注射 1 周后	19	12.3 ± 2.9	10.4 ± 3.2	6.4 ± 3.5	6.2 ± 1.8 ^a
BTX-A 注射 8 周后	19	9.5 ± 2.6 ^a	5.9 ± 4.1 ^a	3.7 ± 1.5 ^{ab}	3.2 ± 1.6 ^{ab}
对照组					
治疗前	19	14.9 ± 2.8	10.7 ± 4.1	10.1 ± 3.5	13.1 ± 1.9
BTX-A 注射 1 周后	19	12.8 ± 2.4	9.7 ± 3.7	8.9 ± 2.1	7.8 ± 2.1 ^a
BTX-A 注射 8 周后	19	11.4 ± 3.6 ^a	8.4 ± 3.3	8.1 ± 3.9	5.8 ± 1.7 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

意义($P < 0.05$)。

治疗前、后 2 组患者 SF-36 量表评分结果详见表 3,表中数据显示,治疗前及 BTX-A 注射 1 周后,2 组患者各项生活质量指标评分组间及组内差异均无统计学意义($P > 0.05$)。BTX-A 注射 8 周后,发现联合治疗组患者生理机能、生理职能、躯体疼痛、活力及精神健康方面评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$);而此时对照组各项生活质量指标评分均较治疗前无显著变化($P > 0.05$)。进一步分析发现,BTX-A 注射 8 周后联合治疗组生理职能、躯体疼痛、活力及精神健康评分均较对照组明显提高,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

痉挛性斜颈是临床上常见的一类局灶性肌张力障碍,患者以颈部姿势异常伴疼痛为主要特征^[4]。临床针对痉挛性斜颈的治疗比较棘手,一些口服药物(如卡马西平、安坦、氟哌啶醇、巴氯芬等)可有短暂轻微疗效,如加大用药剂量对局部症状有改善作用,但患者容易出现不能耐受的全身毒副反应。目前手术治疗痉挛性斜颈多选用颈神经根切断术或选择性周围神经根切断术并联合微血管减压术等,这与早期的单纯效应肌肉切断术相比已有较大改进,但主要缺点为术后患者颈部肌无力持续时间较长,术中需打开椎管及硬膜组

织,手术风险较大,并发症较多^[5]。故如何选择合适的治疗方案来缓解痉挛性斜颈患者症状,提高其生活质量,已成为临床治疗痉挛性斜颈的重要研究课题之一。

自 2000 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 BTX-A 临床应用以来,通过局部注射 BTX-A 已成为痉挛性斜颈患者首选治疗方法之一^[6-7]。BTX-A 是由肉毒梭菌产生的一种外毒素,能通过酶效应阻滞神经-肌肉接头突触前膜乙酰胆碱囊泡释放,引起化学性去神经支配最终导致肌肉松弛,从而迅速缓解或消除肌肉痉挛、减轻患者痛苦^[8]。BTX-A 注射治疗具有起效快、有效率高、局部不良反应轻微等优点,不足之处是药效持续时间较短、需反复注射,因此如何延长 BTX-A 疗效持续时间、避免反复注射引起抗体产生是临床使用 BTX-A 中尚待解决的主要问题。

瑞典学者 Silfors^[9]等针对痉挛性斜颈患者临床疗效调查后发现,康复干预是继 BTX-A 注射之后最有效的治疗方法之一。有临床研究证实,异常的躯体感知传入是痉挛发生的诱因之一^[10],正确头颈部姿势可纠正异常躯体感知信号传入,确保正常运动信号传出,从而协调各组肌肉间力量平衡。通过主动、被动牵拉深、浅筋膜及肌肉组织,可降低肌紧张程度;如结合局部肌肉手法按摩,能明显缓解肌肉痉挛状态,提高肌肉等长收缩时肌肉力量及耐力;通过适度主动

表 3 治疗前、后 2 组患者 SF-36 量表评分结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SF-36 量表							
		生理机能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	活力	社会职能	情感职能	精神健康
联合治疗组									
治疗前	19	61.6 ± 20.1	70.3 ± 18.1	58.1 ± 20.1	76.5 ± 19.8	67.4 ± 20.5	59.1 ± 18.1	68.5 ± 19.4	59.1 ± 23.1
BTX-A 注射 1 周后	19	63.5 ± 17.3	72.8 ± 20.1	60.7 ± 19.3	79.1 ± 18.6	69.5 ± 16.4	62.4 ± 18.6	70.1 ± 18.2	63.2 ± 18.5
BTX-A 注射 8 周后	19	68.3 ± 19.5 ^a	80.6 ± 19.1 ^{ab}	70.4 ± 19.4 ^{ab}	81.5 ± 22.6	76.3 ± 20.3 ^{ab}	64.1 ± 22.3	75.1 ± 19.5	74.3 ± 22.5 ^{ab}
对照组									
治疗前	19	59.2 ± 18.3	68.2 ± 19.3	56.4 ± 18.3	75.1 ± 21.9	67.9 ± 17.5	57.4 ± 22.4	70.8 ± 22.1	59.8 ± 17.6
BTX-A 注射 1 周后	19	60.1 ± 19.3	69.4 ± 20.5	56.9 ± 19.3	78.2 ± 20.1	68.2 ± 18.5	59.3 ± 20.6	71.4 ± 22.3	61.3 ± 19.8
BTX-A 注射 8 周后	19	64.3 ± 23.1	71.6 ± 18.9	58.8 ± 22.8	79.3 ± 16.9	69.8 ± 21.1	61.3 ± 23.1	73.3 ± 20.5	64.3 ± 25.6

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

伸展颈部肌肉、肌腱及韧带,能扩大头颈部活动范围,逐渐减轻活动受限程度。在康复干预中要注意选择颈部未被充分利用的肌肉及对侧拮抗肌,以增强这些正常肌肉肌力,重新建立正常颈部力量平衡,从而改善颈部异常姿势。Ward 等^[11]研究结果显示,采用 BTX-A 治疗痉挛性斜颈的有效率达 90%~95%,注射后 1 周左右起效,疗效可维持 3~6 个月。本研究中 2 组患者注射 BTX-A 后症状均明显减轻,BTX-A 注射 1 周后 2 组患者 Tsui 评分组间差异无统计学意义($P>0.05$),但均较治疗前明显降低($P<0.05$),与大多数研究结果一致^[11];BTX-A 注射 8 周后发现联合治疗组 Tsui 评分较对照组进一步降低,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

痉挛性斜颈患者颈肌疼痛症状较常见,既可伴随颈部异常姿势出现,也可作为前驱症状出现。据统计约 68%~75% 痉挛性斜颈患者在病程某个阶段感到疼痛^[12]。疼痛通常累及患者颈肩部区域,持续或间断出现,可放射至受累对侧肌肉。多数学者认为疼痛程度与头部旋转引起的肌痉挛、肌紧张有关^[13],因此治疗过程中可通过减低痉挛肌张力以打破肌紧张与疼痛间的恶性循环,从而缓解疼痛。Tassorelli 等^[14]联合采用康复训练及 BTX-A 注射治疗痉挛性斜颈患者,发现治疗后患者躯体疼痛及日常生活活动能力改善幅度均明显优于单独给予 BTX-A 注射的患者。本研究 2 组患者分别经相应治疗后,发现只有联合治疗组疼痛评分较治疗前明显改善($P<0.05$),而单独给予 BTX-A 注射的对照组患者疼痛缓解不明显。上述结果与 Brashear^[8]的研究结果(即 BTX-A 注射可明显缓解患者疼痛)不同,其原因可能与疼痛评价方法、评定时间及不同地区患者疼痛主观感受差异等因素有关。

Zetterberg 等^[10]对 6 例痉挛性斜颈患者(纳入实验组前至少 3 个月内未使用 BTX-A 治疗)单独使用物理治疗持续 4 周,并随访 5 个月,发现其中 5 例患者生活质量评分提高。目前国内较少有关于痉挛性斜颈患者治疗前、后生活质量变化的报道,因此本研究选用 SF-36 量表从社会能力、心理功能、躯体功能等多个方面评估患者经 BTX-A 注射及康复干预前、后生活质量的改善情况,发现经 BTX-A 注射 8 周后,联合治疗组中约 80% 的患者生活质量评分明显提高,而单独给予 BTX-A 注射治疗的对照组患者其生活质量评分未见明显改善,与 Müller 等^[15]研究结果基本一致。然而也有研究得出不同结论,即单独给予 BTX-A 注射治疗后患者生活质量明显改善,生活质量评分亦显著提高^[16]。分析造成上述结果的原因可能与患者选取、BTX-A 治

疗后评价时间、操作者注射方法及注射剂量不同等因素有关。

综上所述,本研究结果表明,联合采用康复干预及 BTX-A 注射治疗痉挛性斜颈患者具有协同作用,能进一步缓解患者病情,提高患者生活质量,该联合疗法值得临床推广、应用。

参 考 文 献

- [1] Jankovic J, Leder S, Warner D, et al. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders[J]. *Neurology*, 1991, 41(1): 1088-1091.
- [2] 马凌燕, 万新华. 痉挛性斜颈及其诊疗[J]. *协和医学杂志*, 2012, 7(3): 332-336.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8): 570-575.
- [4] Bleton JP. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapist's personal experience[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(S1): 107-112.
- [5] Chang SH, Ohtori S, Okawa A, et al. A surgical treatment for adult muscular torticollis[J]. *Case Rep Orthop*, 2013, 16(5): 965693.
- [6] Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics[J]. *Mov Disord*, 1991, 6(1): 119-126.
- [7] Queiroz MA, Chien HF, Sekeff-Sallem FA, et al. Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases[J]. *Funct Neurol*, 2012, 27(3): 187-192.
- [8] Brashear A. Botulinum toxin type A in the treatment of patients with cervical dystonia[J]. *Biologics*, 2009, 3(1): 1-7.
- [9] Silfors A, Solders G. Living with dystonia. A questionnaire study among members of the Swedish Dystonia Patient Association[J]. *Lakartidningen*, 2002, 99(8): 786-789.
- [10] Zetterberg L, Lindmark B, Söderlund A, et al. Self-perceived non-motor aspects of cervical dystonia and their association with disability[J]. *J Rehabil Med*, 2012, 44(11): 950-954.
- [11] Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, et al. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(4): 20-26.
- [12] Colosimo C, Berardelli A. Clinical phenomenology of dystonia. *Int Rev Neurobiol*, 2011, 98(1): 509-524.
- [13] Zetterberg L, Halvorsen K, Farnstrand C, et al. Physiotherapy in cervical dystonia: six experimental single-case studies[J]. *Physiother Theory Pract*, 2008, 24(4): 275-290.
- [14] Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(12): 2240-2243.
- [15] Müller J, Kemmler G, Wissel J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression[J]. *J Neurol*, 2002, 249(7): 842-846.
- [16] Slawek J, Friedman A, Potulska A, et al. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections[J]. *Funct Neurol*, 2007, 22(2): 95-100.

(修回日期: 2013-11-20)

(本文编辑: 易 浩)