

· 综述 ·

肉毒毒素治疗肢体痉挛状态的研究进展

张林果 李放

痉挛状态(spasticity)是影响上运动神经元综合征患者功能恢复的主要问题,而能否改善痉挛状态是患者多项功能恢复的重要前提^[1]。肉毒毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)是近年来治疗痉挛状态方面的关注焦点。BoNT 是肉毒梭菌在生长繁殖过程中产生的一种细菌外毒素,根据毒素抗原的不同,将其分为 A、B、C、D、E、F、G 七个抗原型。目前国际上主要商用肉毒毒素产品有保妥适(Botox, Allergan 公司产)、衡力(兰州产)、丽舒妥(Dysport, Ipsen 公司产)、Xeomin(Merz 公司产)、Neurobloc/Myobloc(Solstice 公司产)。国内被批准的产品只有进口的 Botox 和国产(兰州)的衡力。除 Neurobloc/Myobloc 外,其它都是 A 型肉毒毒素。虽然属于同一类型的肉毒毒素,但由于每个产品的生产工艺、配方、结构及测试方法不尽相同,各产品的剂量相互之间不能换算。因此谈到剂量时,一定要注明具体产品^[2]。

1989 年, Das 和 Park^[3]较早使用了 BoNT 治疗中枢神经系统受损引起的痉挛状态。1996 年, Simpson 等^[4]首次报道上肢痉挛状态 BoNT 的随机对照研究。之后,相继有大量研究报道。因着眼于目前临床的关注焦点,本文将着重对 BoNT 在治疗痉挛状态的功能改善、早期使用、剂量问题及重复注射等方面的进展进行综述。

一、功能改善

大量研究证实了 BoNT 可以改善痉挛状态^[5-6],而 BoNT 是否能促进功能的改善,则是研究者更关心的问题。功能的改善分为 2 类:①主动功能,即由一个人自己完成一项功能任务的能力(如移动能力),包括移动的速度、稳定性、效率和姿态,以及持续行走或辅助下行走的时间、转移的能力,如从椅子到床,再从床到椅子;灵巧性和伸手拿东西的能力;自理能力,如清洗、穿衣的能力,进食的能力;②被动功能,即由一个人的护理人员完成的任务(如减轻移动、护理和调整位置的困难,常规的日常护理(如会阴部卫生、穿衣困难等),或是患者用健侧肢体帮助患侧肢体完成的任务^[7]。

较早的权威性研究,如 Brashear 等^[8]的研究结果显示,BoNT 在改善痉挛状态的同时,研究组 62% 的患者在卫生照料、穿衣和姿势保持等方面均有明显改善,显著高于对照组(27%),证实 BoNT 可改善卒中后的被动功能;相继的研究也认为,BoNT 能改善卒中后患者上肢及手功能,然而多数仅为被动功能。国内近来也开展了类似的一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究^[9],旨在比较 Botox 和安慰剂在治疗卒中后屈指屈腕痉挛状态的安全有效性。研究显示,患者在注射 Botox 后 6 周,其残疾评分及改良 Ashworth 评分的改善较安慰剂患者更为明显。Ward 等^[10]以目标成就量表(goal attainment scale,

GAS)^[11-12]作为评价手段的一项研究报道,发现 BoNT 可以改善卒中后痉挛状态的主动功能。但 GAS 的目标不一致,可能会造成结果评估方面有问题。目前,相对于大量上肢 BoNT 治疗的报道而言,下肢痉挛状态的研究较为少见。Kaji 等^[13]对卒中后下肢痉挛的患者进行了一项多中心、双盲、安慰剂对照研究,发现 BoNT 可以改善下肢痉挛状态,但患者的步态及步速并无明显改善。Sheen^[14]系统回顾了大量文献后发现,部分临床试验提示 BoNT 能减轻痉挛状态,并可提高随意运动及活动功能,然而也有许多双盲、安慰剂对照试验仅证实痉挛的改善,却未发现明显的运动功能改善,分析后认为,出现这种情况的原因,可能是由于患者的选择、注射规范及结果测量等试验方法不同所致。

二、早期使用

Turner-Stokes 和 Ward^[7]研究报道,卒中后早期(3 个月内)使用 BoNT 的可能获益包括可以防治患肢习得性失用,有利于开展物理治疗,也有利于感觉反馈。然而,目前大多数研究^[8,9,15]报道都是卒中慢性期(6 个月后)才开始 BoNT 注射的干预。尽管慢性期的干预也有效,但考虑到长期痉挛状态可导致肌肉僵硬及挛缩,从而影响肢体的运动,因此早期干预应该取得更好的长期效果^[16]。研究显示,卒中后手臂动作调查测试评分为 0 分的患者,在卒中后 6~12 周可能发生屈指肌挛缩^[17]。为了证实早期 BoNT 注射可预防屈指肌挛缩的发生, Hesse 等^[18]选取 18 例卒中后患者,病程为 4~6 周,手臂动作调查测试评分为 0 分,屈指肌张力开始增高,随机分为研究组和对照组,研究组使用 150 U BoNT,注射于受累上肢的屈指、屈腕肌,经治疗 4 周和 6 个月后,研究组的改良 Ashworth 评分明显低于对照组;BoNT 治疗 6 个月后仍存在效果,显示早期的 BoNT 注射可明显降低挛缩的发展,可以起预防作用。然而该研究样本量小,研究质量较低。Rosales 等^[19]进行的一项大样本的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究,将 163 例卒中后(2~12 周,平均病程 7 周)上肢痉挛状态患者随机分为 2 组,肌张力均在改良 Ashworth 评分 1+ 级以上,分别接受 BoNT 500 U 注射和安慰剂,注射部位为腕部和肘部的肌肉;结果表明,研究组在注射 4 周及 24 周后的改良 Ashworth 评分明显改善,但并不伴随明显的运动功能改善。Cousins 等^[20]进行了一项 II 期的双盲随机对照研究,证实早期小剂量的 BoNT 干预痉挛状态,可促进卒中患者肢体功能的恢复;该研究入选患者的卒中发生时间均在 3 周内,A 组给予 1/2 的标准剂量(根据 BoNT 治疗成人肢体痉挛状态英国指南^[7]),B 组给予 1/4 的标准剂量注射于屈肘肌和屈指肌,C 组给予生理盐水注射作为对照;结果显示,A 组和 B 组的主动功能(手臂动作调查测试)均较 C 组有明显改善,同时 A 组和 B 组患者的上肢活动范围及握力亦有所提高。

更多研究将目标指向 BoNT 的早期使用。Ipsen 公司于 2013 年 4 月起开始进行一项观察性前瞻性队列研究^[21],纳入复发性卒中上肢痉挛状态(屈肘和屈腕)的患者 600 例,根据发

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.06.023

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科(张林果、李放);复旦大学附属华山医院静安分院康复医学科(李放)

通信作者:李放,Email:fangl@fudan.edu.cn

病时间和注射时间的间隔,将受试者分为早期(3 个月内)、中期(3~6 个月)、晚期(6 个月后)三个亚组,最终以改良 Ashworth 评分作为疗效评价。研究预期结果显示,脑卒中后早期使用 BoNT 优于晚期使用。为了证明早期使用 BoNT 治疗脑卒中后上肢痉挛的临床效果,英国进行了一项关于脑卒中后上肢痉挛状态早期使用 BoNT 的双盲随机对照研究^[22],纳入早期脑卒中后痉挛状态患者 150 例,研究组给予 200 U 的 BoNT 注射于屈肘肌、屈腕肌和屈指肌,对照组给予 0.9% 生理盐水;结果显示,早期使用 BoNT 可以治疗痉挛状态、预防肢体畸形及疼痛,有助于肢体功能的恢复。一般分析认为,BoNT 治疗早期卒中后肢体痉挛状态是安全有效的,可能有助于功能的恢复。

三、剂量问题

合适的 BoNT 剂量,关系到痉挛状态治疗的成败。治疗反应(包括药物作用强度及持续时间)取决于注射入靶肌的合适剂量^[23]。注射 BoNT 剂量的共识范围比较窄,其原因可能为剂量研究较少,研究靶肌肉少,以及指南的意见仅来自专家的经验^[7,24-26]。在 BoNT 治疗痉挛状态的 2009 版英国指南中^[7],推荐成年人肢体痉挛一次最大的注射剂量仅为 1000 U Dysport 或 360 U Botox。

为达到最佳治疗效果,临床实际应用剂量范围已超过英国指南以及一些核心研究文献,甚至超过药物说明书的剂量上限(药标)。如 Botox,最大剂量可达到 600 U^[24-26]。BoNT 的大剂量尚无标准定义,对于 BoNT 大剂量可能的主观定义为:超过说明书的剂量即为大剂量,或超过指南推荐的剂量为大剂量,或超过以往的注射记录为大剂量,等。然而,专家共识也不完全相同,如 BoNT 治疗成人痉挛的欧洲共识和德国共识指出^[24-25],BoNT 的治疗剂量范围:Botox 和 Xeomin 为 360~600 U,Dysport 为 1000~1500 U。此推荐剂量要超过 2009 年的英国指南。此外,较大的治疗总量可能来自合乎指南的治疗分量,如基于指南^[7,25]的推荐,治疗上下肢最常见的痉挛状态模式累计的 BoNT 的剂量范围:上肢(握拳+屈肘+屈腕)220~730 U,下肢(马蹄内翻足+屈趾肌)175~740 U。

使用大剂量 BoNT 治疗痉挛状态,需综合考虑利弊。相关证据显示,增加 BoNT 剂量可加强痉挛改善的效应^[5]。大的 BoNT 总量可较好地降低肢体远端肌肉张力,这方面的上肢证据多于下肢。用于肢体近端和(或)大肌肉的通常剂量可能不充分,而剂量不充分是治疗失败的主因^[27]。然而,大剂量的使用也同时存在种种限制,其中安全性问题是大剂量使用的最大限制。BoNT 的不良反应包括肌肉无力、吞咽障碍、变态反应等^[7]。儿童研究^[28-29]观察到的不良反应还包括注射后的肺部感染、便秘和全身乏力等。Naumann 等^[30]研究报道,使用 500 U 以下剂量的 Botox 未观察到严重不良反应。据 Love 等^[29]的研究报道,儿童 Botox 剂量最大不超过 20 U/kg 体重;而成人的最大剂量不超过 600 U/次^[7,24],但如超过以上剂量,其安全性目前研究证据尚不足。

临床上对严重痉挛状态的患者,医生往往考虑增加 BoNT 的剂量,来达到预期的抗痉挛状态效果。Intiso 等^[31]研究观察了 Xeomin 剂量高达 840 U 的 BoNT 在治疗脑损伤和脑瘫患者严重痉挛状态中的疗效和安全性,研究结果显示,大剂量 Xeomin 改善了患者多部位的痉挛状态和疼痛,也显示出一些功能改善的迹象,且不良反应轻微。但总的来说,目前仍需更合适的研究

来了解大剂量 BoNT 的安全性和有效性。

四、重复注射的影响

重复注射 BoNT 是出于患者长期缓解肌肉痉挛状态的需要,也是 BoNT 治疗的一种发展趋势。这是因为 BoNT 在神经肌肉接头处的药效仅可持续 3~4 个月,它对痉挛状态的抑制是暂时的,随着神经肌肉接头的芽生,运动终板功能恢复,痉挛状态可以再现。此外,BoNT 注射可出于免疫问题而产生治疗无应答。因而,有必要了解重复注射 BoNT 的疗效和安全性。

Olesch 等^[10]进行了一项随机对照试验,对 22 例脑瘫儿童连续 3 次注射 BoNT 于偏瘫上肢,每 4 个月注射 1 次,并同时结合康复训练。结果显示,重复 BoNT 注射治疗脑瘫儿童偏瘫上肢痉挛状态安全有效,但痉挛状态的改善,并未带来肢体功能的改善。为了了解重复注射对功能的影响,Lowe 等^[11]选取 2 组脑瘫儿童,分别连续 2 次和 3 次注射偏瘫上肢,每 6 个月注射 1 次,随访 30 个月;结果显示,重复注射 BoNT 是安全有效的,连续 3 次注射患者的肢体运动功能明显优于连续 2 次注射患者。McCrory 等^[32]进行了一项随机双盲对照试验,将 69 例脑卒中后上肢痉挛状态患者分为治疗组和对照组,治疗组行 2 轮 BoNT 注射,间隔时间为 12 周;结果显示,治疗组的痉挛状态改良 Ashworth 量表评分及 GAS 评分与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),但 2 组患者的生活质量评价、疼痛程度和护理负担方面经统计学比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

各种治疗指南及单病指南相关内容的出现^[2,7,33]反映了日益显现的 BoNT 治疗肢体痉挛状态的重要性。目前 BoNT 注射需求大,如 Elkamil 等^[34]在挪威进行的一项脑瘫儿童研究,结果表明,有 2/3 的痉挛性脑瘫儿童接受 BoNT 的治疗。然而,由于药品价格和注射技术等因素的限制,某些国家和地区的 BoNT 注射并没有很好开展。如 Williams 等^[35]的调查指出,BoNT 治疗限制主要是治疗等待时间和不易找到专家。国内一项未发表的业内调查显示,国内仅少数康复医学科医生有 BoNT 注射技巧。因此,提高 BoNT 科研质量及加强 BoNT 临床实践技能是一项任重道远的工作。

参 考 文 献

- [1] 窦祖林,欧海宁,沈建虹,等. 超声引导下的肉毒毒素注射对脑卒中肌痉挛的效果观察[J]. 中国康复医学杂志,2008,23(3):219-221.
- [2] 励建安,窦祖林,李放,等. 肉毒毒素治疗成人肢体肌痉挛:中国指南(2010)[J]. 中国康复医学杂志,2010,25(6):595-620.
- [3] Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity[J]. Postgrad Med J, 1989, 65(762):208-210.
- [4] Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Neurology, 1996, 46(5):1306-1310.
- [5] Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(8):1983-1992.
- [6] Munin MC, Navalgund BK, Levitt DA, et al. Novel approach to the application of botulinum toxin to the flexor digitorum superficialis muscle in acquired brain injury[J]. Brain Inj, 2004, 18(4):403-407.
- [7] Turner-Stokes L, Ward A. Botulinum toxin in the management of spas-

- ticity in adults[J]. Clin Med, 2002, 2(2): 128-130.
- [8] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke [J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 395-400.
- [9] Wan X, Li F, Li J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) in Chinese subjects with post-stroke upper limb spasticity[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2012, 48(Suppl 1): 24-24.
- [10] Ward AB. Goal setting improve outcomes in poststroke spasticity[J]. J Rehabil Med, 2013, 53(Suppl 1): 49-49.
- [11] Olesch CA, Greaves S, Imms C, et al. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(1): 79-86.
- [12] Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49(11): 823-829.
- [13] 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.
- [14] Sheen GL. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(6): 771-776.
- [15] Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity [J]. Clin Med Res, 2007, 5(2): 132-138.
- [16] Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification [J]. PMR, 2009, 1(9): 827-833.
- [17] Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, et al. Spasticity and contractions at the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb[J]. Clin Rehabil, 2011, 25(2): 184-191.
- [18] Hesse S, Mach H, Frohlich S, et al. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2012, 26(3): 237-245.
- [19] Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(7): 812-821.
- [20] Cousins E, Ward A, Roffe C, et al. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size[J]. Clin Rehabil, 2010, 24(6): 501-513.
- [21] Ipsen. Arm spasticity-non-interventional study early BIRD (BoNT treatment; initial and repeated early document) [R/OL]. [2015-03]. <http://clinicaltrials.gov/>.
- [22] Lindsay C, Simpson J, Ispoglou S, et al. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2014, 15(1): 12.
- [23] Esquenazi A, Mayer NH, Elia AE, et al. Botulinum toxin for the management of adult patients with upper motor neuron syndrome [J]. Toxicon, 2009, 54(5): 634-638.
- [24] 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.
- [25] Wissel J, auf dem Brinke M, Hecht M, et al. Botulinum toxin in the treatment of adult spasticity. An interdisciplinary German 10-point consensus 2010 [J]. Nervenarzt, 2011, 82(4): 481-495.
- [26] Yelnik AP, Simon O, Bensmail D, et al. Drug treatments for spasticity [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2009, 52(10): 746-756.
- [27] Gaber TA, Basu B, Shakespeare D, et al. Botulinum toxin in the management of hitchhiker's toe [J]. NeuroRehabilitation, 2011, 28(4): 395-399.
- [28] Naidu K, Smith K, Sheedy M, et al. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(2): 139-144.
- [29] Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(2): 9-37.
- [30] Naumann M, Albanese A, Heinen F, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(4): 35-40.
- [31] Intiso D, Simone V, Di Rienzo F, et al. High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) in adult patients with severe spasticity following brain injury and cerebral palsy [J]. NeuroRehabilitation, 2014, 34(3): 515-522.
- [32] McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes [J]. J Rehabil Med, 2009, 41(7): 536-544.
- [33] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室. 中国脑卒中康复治疗指南 [J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(4): 301-318.
- [34] Elkamil AI, Andersen GL, Skranes J, et al. Botulinum neurotoxin treatment in children with cerebral palsy: a population-based study in Norway [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(5): 522-527.
- [35] Williams G, Olver J, de Graaff S, et al. The use of botulinum toxin type A in the management of adult-onset focal spasticity: a survey of Australian allied health professionals [J]. Aust Occup Ther J, 2012, 59(4): 257-226.

(修回日期: 2015-04-13)

(本文编辑: 汪 玲)