

· 临床研究 ·

盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的有效性及安全性分析

刘涛 刘维红 张杰 周星娅 付丽娜

【摘要】 目的 系统分析盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的临床疗效和安全性。**方法** 采用计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国知网、维普数据库和万方数据库中有关盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的随机对照研究(RCT),按纳入与排除标准选择文献并进行资料提取和质量评价后,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 10 项研究,患者 593 例。治疗 6~8 周后,盐酸替扎尼定组(口服盐酸替扎尼定)改良的 Ashworth 评价量表(MAS)评分与对照组(口服巴氯芬、乙哌立松)比较,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗 2~24 周后,盐酸替扎尼定组改良的 Barthel 指数量表(MBI)和 Fugl-Meyer 运动功能评分量表(FMA)上肢部分评分与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不良反应发生率方面,盐酸替扎尼定组与口服巴氯芬、乙哌立松的对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与注射 A 型肉毒素的对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 盐酸替扎尼定在降低脑卒中后上肢痉挛程度方面与其他药物比较具有一定的优势,且安全性良好。

【关键词】 盐酸替扎尼定; 痉挛; 随机对照试验; 系统评价

基金项目:天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研项目(2015054)

Fund program:Scientific Research Projects for Combined Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Health & Family Planning Commission(2015054)

脑梗死后约 70%~80% 患者遗留各种不同程度的后遗症^[1],且发病后 1 年约 40% 的患者会出现不同程度的痉挛^[2]。脑卒中后患侧肢体的肌张力增高或痉挛虽然是运动康复过程的一个阶段,但高痉挛状态也会妨碍肢体功能的康复。脑卒中后痉挛状态的治疗方法很多,其中口服药物在脑卒中后的痉挛治疗中是不可替代的。盐酸替扎尼定是一种咪唑啉间二氮杂环戊烯衍生物,具有激动 α_2 肾上腺素能受体的药理作用,临床上常用于治疗中枢性损伤所致的骨骼肌张力增高、肌痉挛等疾病^[3]。

目前,国内外鲜见关于盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的系统分析报道,为了更好地探讨盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的有效性及安全性,本课题组采用循证医学的方法,纳入盐酸替扎尼定治疗脑卒中后痉挛的随机对照研究,并对其进行严格的质量评估及资料提取,旨在为脑卒中患者的痉挛治疗提供可靠的循证医学证据。

资料与方法

一、文献纳入标准

1. 研究设计:国内外公开发表的盐酸替扎尼定治疗脑卒中后痉挛的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

2. 研究对象:患者应符合年龄 >18 岁,首发脑卒中患者,且英文文献所选患者应符合 1978 年世界卫生组织(WHO)制定的脑卒中诊断标准^[4],中文文献所选患者应符合 1995 年全国

第 4 次脑血管病会议制定的诊断标准^[5],并经颅脑 CT/MRI 证实,偏瘫上肢改良的 Ashworth 量表评分 ≥ 2 级,其种族、国籍不限。

3. 干预措施:试验组干预措施为口服盐酸替扎尼定片,或配合常规物理治疗,服用剂量及干预时间不限;对照组给予其他药物如巴氯芬、乙哌立松、A 型肉毒素、安慰剂或配合常规物理治疗。

4. 结局指标:主要指标包括,①Fugl-Meyer 运动功能评分量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)上肢部分;②改良的 Ashworth 评价量表(modified Ashworth scale, MAS);③改良的 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)。其他指标包括,①上肢动作研究量表(the action research arm test, ARAT);②不良反应如头晕、胃肠道反应、乏力等。

二、文献排除标准

重复多次发表;非随机对照试验;未提供主要结局指标及所提供数据不全面,且索取无果;仅有摘要而索取全文无果。

三、检索策略

1. 数据库选择:PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据库、维普数据库。文献检索起止时间均为从建库至 2015 年 5 月,语种不限。

2. 检索策略:外文检索库策略,以 PubMed 为例,[cerebrovascular disorders or brain ischemia or cerebral hemorrhage or stroke] and [spasm or muscle spasticity or muscle hypertonia] and [tizanidine]。中文检索库策略,以中国知网为例:[脑卒中或者中风或者偏瘫或者脑血管意外或者脑梗死或者脑出血或者脑血栓或者脑溢血或者急性脑血管病]并且[盐酸替扎尼定]。

3. 检索步骤:在各数据库中对检索词进行全文检索,对所获文献去重后阅读文题及摘要,若问题和摘要初步符合纳入标准则进一步查找全文阅读,若不符纳入标准则剔除。对所获全文

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.04.005

作者单位:300000 天津,天津市南开医院脑病科(刘涛);天津市第四中心医院中医科(刘维红);天津市中医药大学第一附属医院针灸科(张杰);天津市中医药研究院附属医院针灸科(周星娅);天津市第四中心医院消化内科(付丽娜)

通信作者:刘维红, Email: rachel119@126.com

的文献依据纳入标准进行全文阅读,并通过手工检索和电子数据库检索的方式查找所获全文的文献后附录的参考文献。

四、文献质量评价

1.文献提取:由两名研究人员按照纳入和排除标准独立筛选文献,用事先设计的资料提取表提取信息,内容包括:①基本信息(作者、发表年份、基线情况);②试验设计、研究时间和随访时间、干预措施、结果测量指标;③反映研究质量的指标。依据纳入标准对这批文献进行全文阅读,达成共识,做出最终纳入还是剔除该文献的决定。如研究报告的资料不全则进一步与作者联系。

2.偏倚风险评估:由两名独立的研究人员依据 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估方法对所获文献进行评估。评估的内容主要包括:①随机分组方案;②分组隐匿;③盲法(研究对象、研究者及资料收集者);④数据缺失;⑤选择性报导;⑥影响真实性的其他潜在风险如药厂赞助。偏倚风险评估的标准:①“是”表示低偏倚风险;②“否”表示高偏倚风险;③“不清楚”表示纳入研究在该点上未能提供足够信息进行偏倚评估。由两名研究人员采用上述方法对纳入研究进行质量评估,必要时邀请第三方参与商议,最后达成共识。

五、统计学分析

采用 RevMan 5.2 版软件进行统计学分析,计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其 95%可信区间(confidence interval),计数资料采用相对危险度及其 95%可信区间为疗效分析统计量。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。当各研究结果间有统计学同质性时($P>0.1$, $F<50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。如各研究结果间存在统计学异质性($P<0.1$, $F>70\%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若研究结果间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行 Meta 分析;如 2 组间异质性过大或无法找寻数据来源时,则采用描述性分析。

结 果

一、文献检索结果

初检出文献 222 篇,剔除重复检出文献 90 篇,逐层筛选后,最终纳入 10 项研究,共 593 例患者。纳入研究的基本特征见表 1,文献筛选流程及结果见图 1。

二、纳入研究的方法学质量评价

依据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法,对纳入研究进行偏倚风险评估。共纳入 10 项研究^[6-15],所有研究均在文中提及了“随机”,其中 3 项研究交代了具体的随机方法^[8,11-12],7 项研究随机分组方案不清楚^[6,7,9-10,13-15];所有文献均未对分配隐藏方案进行描述;3 项研究采用了双盲法^[6,14-15],1 项研究采用单盲法^[11];5 项研究没有描述基线资料的可比性^[6,9-11,13];3 项研究对脱落数据进行了报道^[11,13,15],但未做意向性分析,另有 1 项研究对脱落或失访数据未进行报道^[6];所有研究均不存在选择性报道。

就每项研究而言, Simpson 等^[15]、Yazdchi 等^[13]、Meythaler 等^[6]、崔利华等^[8]、左惠榕等^[12]的研究为低偏倚风险,李江等^[7]、吴婉玉等^[9]、王晓健^[10]、翁贤君等^[14]的研究为中偏倚风险,郭天龙等^[11]的研究为高偏倚风险,具体各个研究的方法学

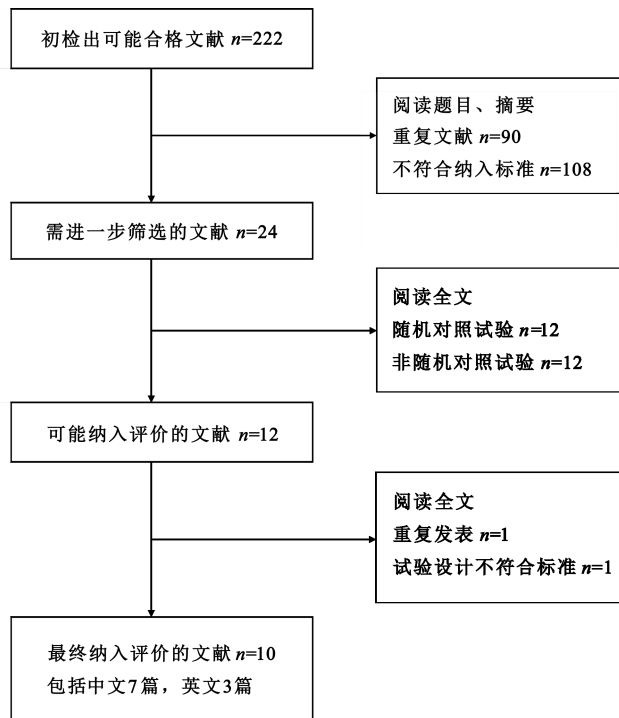


图 1 文献筛选流程图

质量评价见图 2。

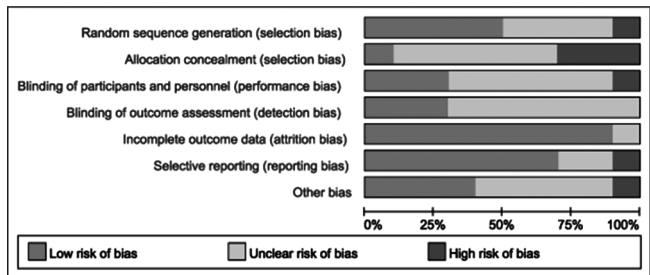
三、Meta 分析结果

1. 改良痉挛评价量表 MAS 评估替扎尼定对上肢肌张力的改善情况;10 项研究均报道了盐酸替扎尼定对脑卒中患者上肢痉挛程度的影响^[6-15]。各研究治疗及观察时间不同,研究之间存在一定的异质性,故采用随机效应模型合并效应量。其中 1 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 2 周的结果^[10],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=0.10, 95%CI(-0.12, 0.32), $P=0.37$];7 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 3~4 周的结果^[6,8,10-12,14-15],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=-0.06, 95%CI(-0.25, 0.14), $P=0.57$];5 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 6~8 周的结果^[6,7,9,11,15],Meta 分析结果显示,2 组间差异有统计学意义[WMD=-0.61, 95%CI(-1.00, -0.22), $P=0.002$];3 项研究报道了治疗 12 周的结果^[8,10,13],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=-0.20, 95%CI(-0.95, 0.55), $P=0.60$];另有 1 项研究报道了连续治疗 24 周的结果^[13],Meta 分析结果显示,2 组间差异有统计学意义[WMD=0.64, 95%CI(0.47, 0.81), $P<0.00001$](图 3)。

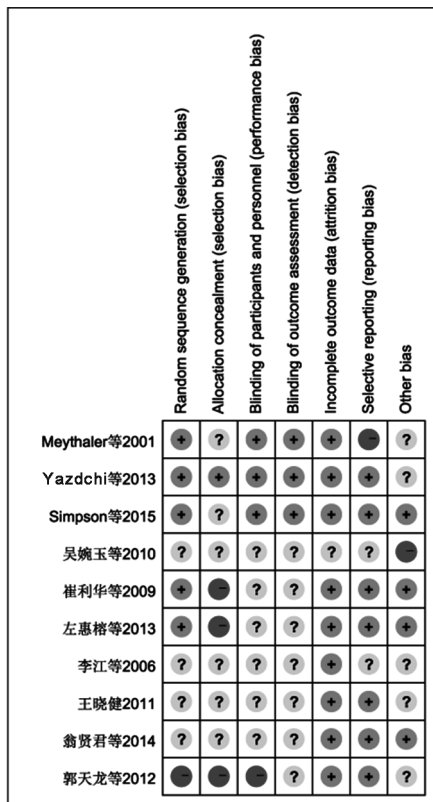
2. Fugl-Meyer 量表评估替扎尼定对上肢运动功能的改善情况;4 项研究报道了盐酸替扎尼定对脑卒中后上肢痉挛患者上肢运动功能的影响^[8,10,12,14]。各研究之间异质性较小,故采用固定效应模型合并效应量。1 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 2 周的结果^[10],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=2.10, 95%CI(-4.10, 8.30), $P=0.51$];4 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 4 周的结果^[8,10,12,14],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=0.05, 95%CI(-3.19, 3.28), $P=0.98$];上述 4 项研究中,有 2 项研究还报道了盐酸替扎尼定治疗 12 周的结果^[8,10],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD=1.48, 95%CI(-1.28, 4.25), $P=0.29$](图 4)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	试验组 (例数)	对照组 (例数)	疗程	干预方法		评定时间	结局指标	不良反应
				试验组	对照组			
Meythaler 等 ^[6] , 2001 年	17	17	6 周	口服盐酸替扎尼定, 剂量 为每日 4~36 mg	口服安慰剂, 剂量为每 日 4~36 mg	治疗前、治疗 4 周和 6 周后	MAS	试验组共 10 例, 主要包括 嗜睡、肝功能异常、口干、排 尿障碍、乏力神经系统症 状; 对照组共 3 例, 主要包 括痉挛, 尿路, 泌尿系感染
李江等 ^[7] , 2006 年	23	23	8 周	口服盐酸替扎尼定配合常 规康复治疗, 初始剂量为每 次 2 mg, 每日 3 次, 每 3 日 增加 2 mg, 设定最大剂量为 每日 24 mg, 待疗效稳定后 缓慢减药至最适剂量, 最适 剂量为每日 6~8 mg	常规康复治疗	治疗前、治疗 8 周后	MAS 和 改 良的 MBI	未描述
崔利华等 ^[8] , 2009 年	30	25	12 周	口服盐酸替扎尼定, 剂量 为每日 12~20 mg	口服巴氯芬片, 剂量为 每日 30~50 mg; 口服 乙哌立松, 剂量为每日 150~300 mg	治疗前、治疗 4 周和 12 周 后	MAS、FMA 和 改 良 的 MBI	试验组共 7 例, 包括嗜睡 3 例, 胃肠反应 2 例, 低血 压 2 例, 乏力 0 例; 对照 组: 巴氯芬组共 6 例, 包括 嗜睡 2 例, 胃肠反应 2 例, 血压降低 2 例, 乏力 0 例; 乙哌立松组共 6 例, 包括 嗜睡 0 例, 胃肠反应 1 例, 血压降低 0 例, 乏力 5 例
吴婉玉等 ^[9] , 2010 年	21	21	8 周	口服盐酸替扎尼定配合常 规药物及康复训练, 初始 剂量为每次 2 mg, 每日 3 次, 每 3 日增加 2 mg, 设定 最大剂量为每日 24 mg, 待 疗效稳定后缓慢减药至最 适剂量为每日 6~8 mg	常规药物及康复治疗	治疗前和治疗 8 周后 MAS	未描述	
王晓健 ^[10] , 2011 年	60	60	12 周	口服盐酸替扎尼定初始剂 量为每次 2 mg, 每日 2 次, 每 3 日增加 2 mg, 最大剂 量每日 12~24 mg	A 型肉毒素肌肉常规 注射	治疗前、治疗 2 周、4 周和 12 周后	MAS 和 FMA	未描述
郭天龙等 ^[11] , 2012 年	14	18	8 周	口服盐酸替扎尼定 2 mg, 每日 3 次, 逐渐增加剂量, 4 周内增加至 4 mg, 每日 3 次	口服盐酸乙哌立松(妙 纳) 50 mg, 每日 3 次; 口服巴氯芬初始剂量 5 mg, 每日 3 次, 每 3 天增服 5 mg, 最大剂量 为每日 60 mg	治疗前、治疗 4 周和 8 周后	MAS 和 改 良的 MBI	试验组共 12 例, 包括胃肠 反应 6 例, 乏力 3 例, 排尿 障碍 1 例, 排便无力 1 例, 神经系统症状 1 例; 对照 组: 巴氯芬组共 8 例, 包括 排尿障碍 4 例, 乏力 3 例, 胃肠反应 1 例; 乙哌立松 组共 10 例, 包括乏力 2 例, 胃肠反应 7 例, 排尿障 碍 1 例
左惠榕等 ^[12] , 2013 年	13	13	4 周	口服盐酸替扎尼定片配合 常规物理治疗, 盐酸替扎 尼定片初始剂量不应超过 每日 6 mg(分 3 次服用), 并可每隔半周或 1 周, 逐 渐增加 2~4 mg, 通常每日 12~24 mg(分 3~4 次服), 总量不超过每日 36 mg	口服巴氯芬片剂配合 常规物理治疗, 起始剂 量为每次 5 mg, 每日 3 次, 每 3 日增加 5 mg, 设定最大剂量为每日 70 mg, 待疗效稳定后 缓慢减药至最适剂量, 通常为每日 30~50 mg	治疗前和治疗 4 周后	MAS, FMA 和 改 良 的 MBI	试验组共 3 例, 包括嗜睡 1 例, 血压降低 1 例, 乏力 1 例; 对照组共 3 例, 包括 嗜睡 2 例, 血压降低 1 例
Yazdchi 等 ^[13] , 2013 年	34	34	24 周	口服盐酸替扎尼定初始剂 量每周 2 mg, 逐步增加, 每 周总量不超过 24 mg	A 型肉毒素肌肉注射: 肱二头肌(150~ 200 U), 桡侧腕屈肌 (50~100 U), 尺侧腕屈 肌(50~100 U) 和指深 屈肌(100~150 U), 每 次上肢不超过 1000 U	治疗前、治疗 12 周和 24 周 后	MAS 和 ARAT	试验组共 20 例, 包括嗜睡 和头晕 17 例, 胃肠道反应 3 例; 对照组共 0 例
翁贤君等 ^[14] , 2014 年	38	37	4 周	口服盐酸替扎尼定配合常 规康复治疗, 初始剂量为 每次 2 mg, 每日 3 次, 每 3 日增加 2 mg, 增至每次 4 mg, 每日 3 次	解痉合剂 200 ml 分早、 晚两次口服, 配合常规 康复治疗, 并用解痉合 剂外用药液涂擦痉挛 肌群每日 2 次	治疗前和治疗 4 周后	MAS, FMA 和 改 良 的 MBI	试验组 2 例, 包括口干头 晕 2 例; 对照组 0 例
Simpson 等 ^[15] , 2015 年	21	21	18 周	口服盐酸替扎尼定, 剂量 为每日 2~36 mg	A 型肉毒素肌肉注射: 肘关节以上每立方厘米 20 U, 肘关节以下每立方 厘米 50 U, 每次选择上 肢 1~4 个注射点, 总剂 量不超过 500 U	治疗前、治疗 3 周、6 周、12 周和 18 周后, 随访 1 个月	MAS 和 DAS	试验组共 19 例, 主要包括 嗜睡、头痛、胃肠道反应及 乏力; 对照组共 18 例, 其 中肉毒素组 8 例, 安慰剂 组 10 例, 主要包括嗜睡、 胃肠道反应、乏力等



A



B

注:图 A 为偏倚风险比例图,所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断;图中 B 为偏倚风险图,所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断;+ 为低偏倚风险,? 为偏倚风险不清楚,- 为高偏倚风险

图 2 所有纳入研究的偏倚风险比例图与偏倚风险图

3.改良的 Barthel 指数量表评分情况:5 项研究报道了盐酸替扎尼定对脑卒中后上肢痉挛患者 MBI 量表评分的影响^[7-8,11-12,14]。各研究之间异质性相对较小,故采用固定效应模型合并效应量。4 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗 4 周的结果^[6-7],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD = -0.30,95%CI(-2.93,2.33),P=0.82];2 项研究报道了替扎尼定治疗 8 周的结果^[7,11],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD = -1.27,95%CI(-5.78,3.24),P=0.58];上述 2 项研究中,有 1 项研究还报道了替扎尼定治疗 12 周的结果^[8],Meta 分析结果显示,2 组间差异无统计学意义[WMD = 4.53,95%CI(-4.69,13.75),P=0.34](图 5)。

4.上肢动作研究量表 ARA 评分情况:1 项研究报道了盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛患者 12 和 24 周后的 ARA 量表评价结果^[13]。盐酸替扎尼定治疗 12 周后,Meta 分析显示,2

组间差异有统计学意义[WMD = 5.44,95%CI(3.19,7.69),P<0.00001];盐酸替扎尼定治疗 24 周后,Meta 分析显示,2 组间差异有统计学意义[WMD = 9.56,95%CI(7.14,11.98),P<0.00001](图 6)。

4.不良反应发生情况:本次系统评价所纳入的 7 项研究均描述了不良反应发生的具体情况^[6,8,11-15],其中 2 项研究异质性相对较大[P=0.29,I²=87%]^[13,15],分析其异质性原因,可能是 2 项研究中 A 型肉毒素注射剂量存在一定的差异,故采用描述性分析,Yazdchi 等^[13]的研究显示,盐酸替扎尼定组不良反应发生率为 59%,对照组 A 型肉毒素不良反应发生率为 0,2 组间差异有统计学意义(P<0.05);Simpson 等^[15]的研究显示,盐酸替扎尼定组不良反应发生率为 90.5%,对照组 A 型肉毒素不良反应发生率为 38.1%,2 组间差异有统计学意义(P<0.05)。另有 6 项研究异质性相对较小^[6,8,11-12,14-15],故采用固定效应模型合并效应量,结果显示,盐酸替扎尼定与巴氯芬^[8,11-12][RR(rate ratios)=1.02,95%CI(0.75,1.39),Z=0.14,P=0.89]、乙哌立松^[8,11][RR=1.03,95%CI(0.75,1.40),Z=0.18,P=0.86]、中药解痉合剂^[14][RR=4.87,95%CI(0.24,98.18),Z=1.03,P=0.3]之间差异均无统计学意义。但与安慰剂组比较[RR=2.02,95%CI(1.11,3.69),Z=2.29,P=0.02],差异有统计学意义^[6,15](图 7)。

讨 论

一、纳入研究的方法学质量

本系统评价共纳入 10 项研究,7 篇国内文献,3 篇国外文献,共 593 例患者,各纳入研究的质量差异较大,多项研究存在方法学质量和报道结果不足的问题,具体为:①随机设计方案可能存在问题,即所有研究均在文中提及了“随机”,只有 3 项研究交代了具体的随机方法^[8,11-12],另有 7 项研究随机分组方案并不清楚^[6-7,9-10,13-15],因此存在随机方法有误或不严谨的可能性。②由于随机质量不高,各项研究基线情况的比较尤为重要。10 项已经发表的研究中,只有 5 项研究较为详细地描述了基线情况^[7-8,12-14],其他研究则描述简略或未描述,即基线情况不清楚,也可能造成选择性偏倚。③所有研究未描述是否实施分配隐藏,这将导致选择性偏倚。④盲法的使用有利于观察结果的客观性和可靠性,理论上高质量的临床试验应采用双盲,如果实施困难,也应尽可能做到盲法评价疗效,然后 10 项研究中,只有 3 项研究采用了双盲法^[6,14-15],1 项研究采用单盲法^[11],多数研究未描述是否采用盲法,因此可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的可能性。总之,本次纳入研究质量不高,会导致临床异质性和结果的偏倚,所以需要谨慎对待此次评价结果。

二、有效性及安全性分析

脑卒中后痉挛常常是国、内外医生感到很棘手的难题。痉挛如果得不到及时、恰当的治疗,不但会引起患肢的疼痛,并且可以造成患肢肌肉萎缩、关节挛缩及变形,导致关节活动度受限和康复训练的困难,影响患者活动能力的恢复,甚至加重病情。因此,缓解痉挛对卒中后的康复起着至关重要的作用。盐酸替扎尼定在国外已有 20 多年的使用历史,医生及患者对该药的使用方法、剂量都较为了解。已有研究表明,盐酸替扎尼定可能的抗痉挛机制是通过增强运动神经元突触前抑制而降低强直性痉

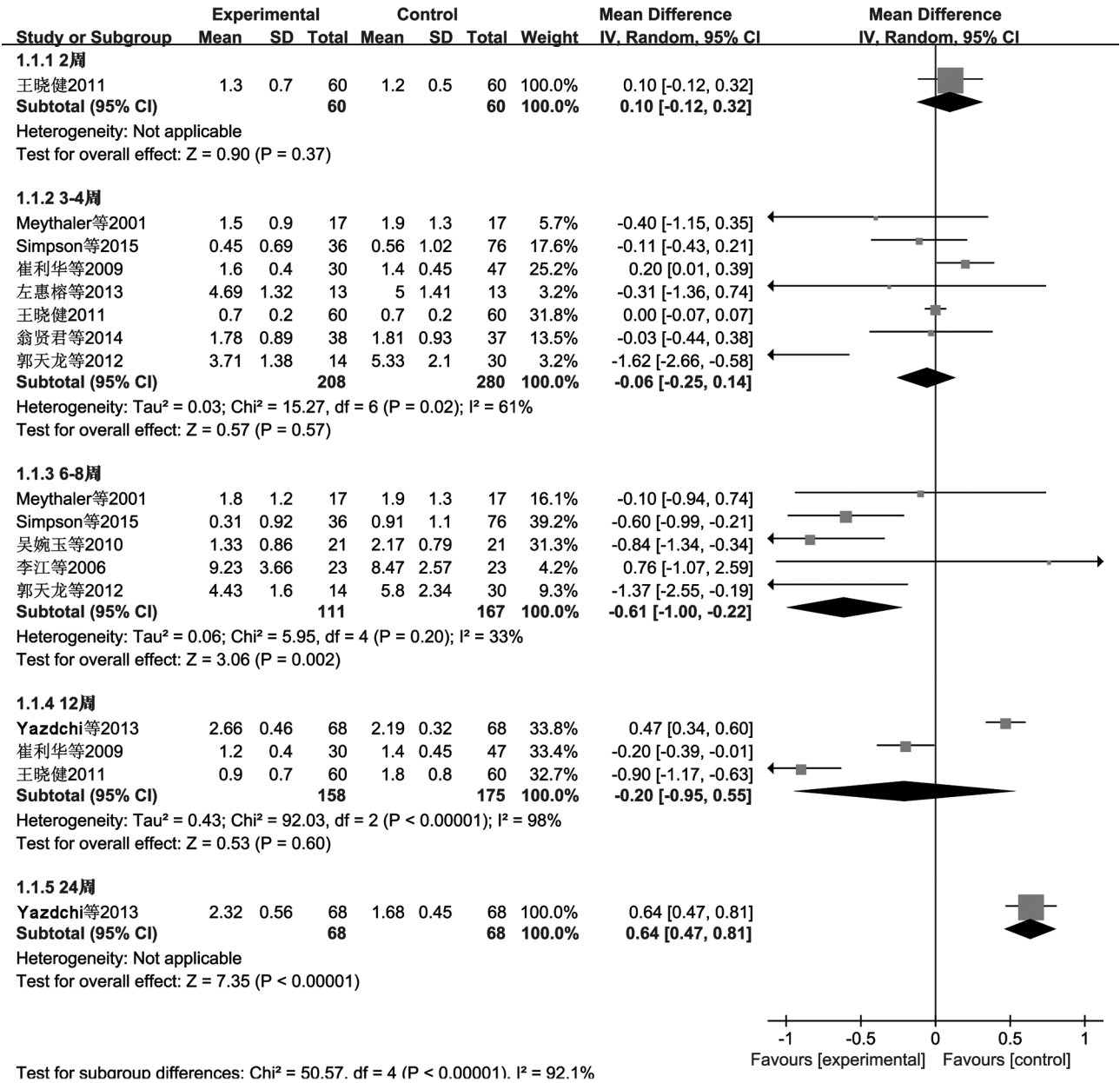


图3 替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛患者随机对照试验的MAS量表评价的Meta分析

挛状态;通过减少脊髓兴奋性递质释放和降低兴奋性递质对其受体的作用而减少脊髓α和γ运动神经元的兴奋性;抑制感觉传入神经纤维释放P物质,并减缓蓝斑的异常冲动^[3]。通过这些作用,盐酸替扎尼定可减少多突触脊髓反射,使屈肌和伸肌肌张力降低。

通过此次Meta分析结果,本课题组发现,口服盐酸替扎尼定6~8周与对照组药物巴氯芬、乙哌立松、A型肉毒素、安慰剂相比,患者上肢痉挛程度有所改善,但对MBI和FMA的改善方面,口服盐酸替扎尼定与对照组的药物比较,无明显优势。有研究提示,在分别服用盐酸替扎尼定和注射A型肉毒素12周、24周后,在上肢动作量表评价方面,注射A型肉毒素的疗效优于盐酸替扎尼定^[13]。该研究结果提示,与其他抗痉挛药物(如巴氯芬、乙哌立松、A型肉毒素)相比,持续口服盐酸替扎尼定片6~8周,对脑卒中后患者上肢痉挛程度的缓解具有一定优势,而

在上肢运动功能及生活能力改善方面效果欠佳。由于各研究观察时间较短,样本含量较小,其远期疗效并不确切,建议以后的研究设计增加样本例数,加大随访率,以便得到更为可靠的结论。

脑卒中后痉挛的治疗是一个长期持续的过程,除有效性外,药物的耐受性也显得尤为重要。本次所纳入研究中,主要的不良反应包括嗜睡、眩晕、疲乏、口干等。研究表明,盐酸替扎尼定与对照组药物巴氯芬、乙哌立松相比较,不良反应发生率无明显差异;而与解痉合剂、A型肉毒素、安慰剂相比较,不良反应发生率较高,但所有研究均未报道严重的不良反应,且通过降低药物剂量或减慢递增药量的速度可减少或减轻盐酸替扎尼定的不良反应。因此,本课题组认为,盐酸替扎尼定具有良好的耐受性,安全性较好,无药物相关严重不良反应。但是,本课题组还认为,盐酸替扎尼定是一种具有高度镇静作用的制剂,由于患者间

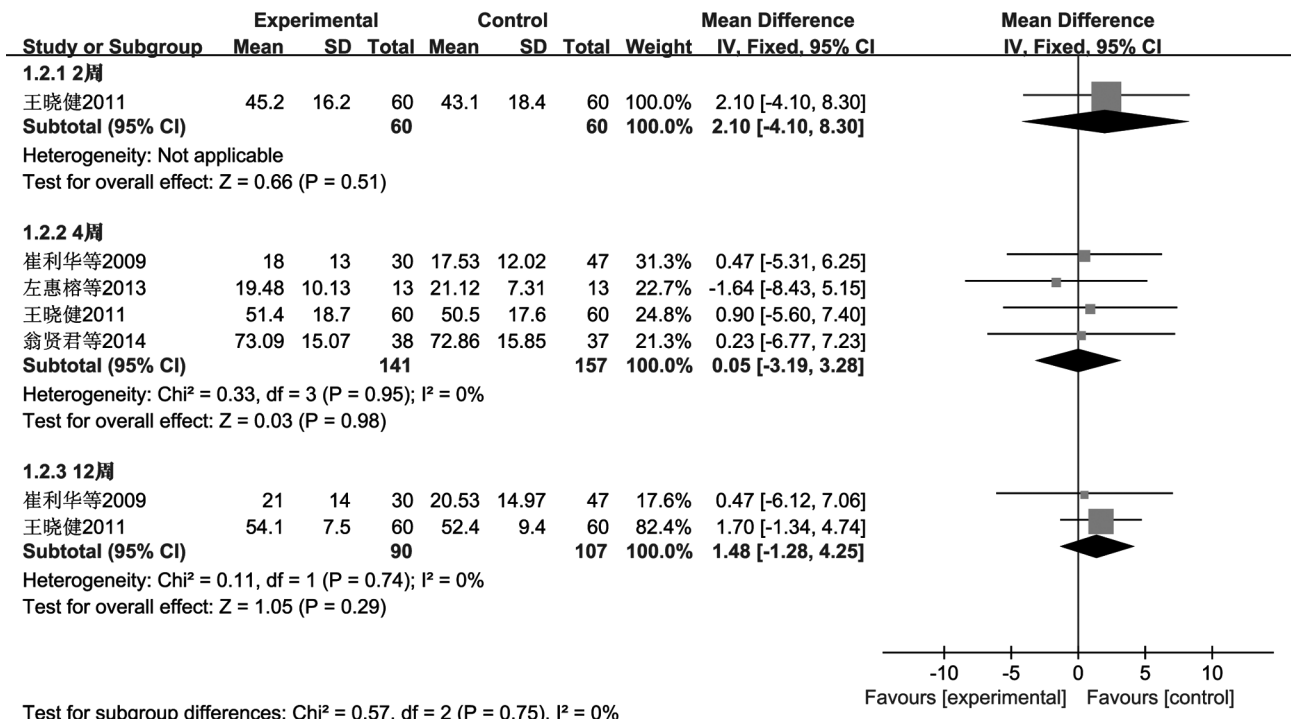


图 4 替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛患者随机对照试验 Fugl-Meyer 量表上肢运动功能评分的 Meta 分析

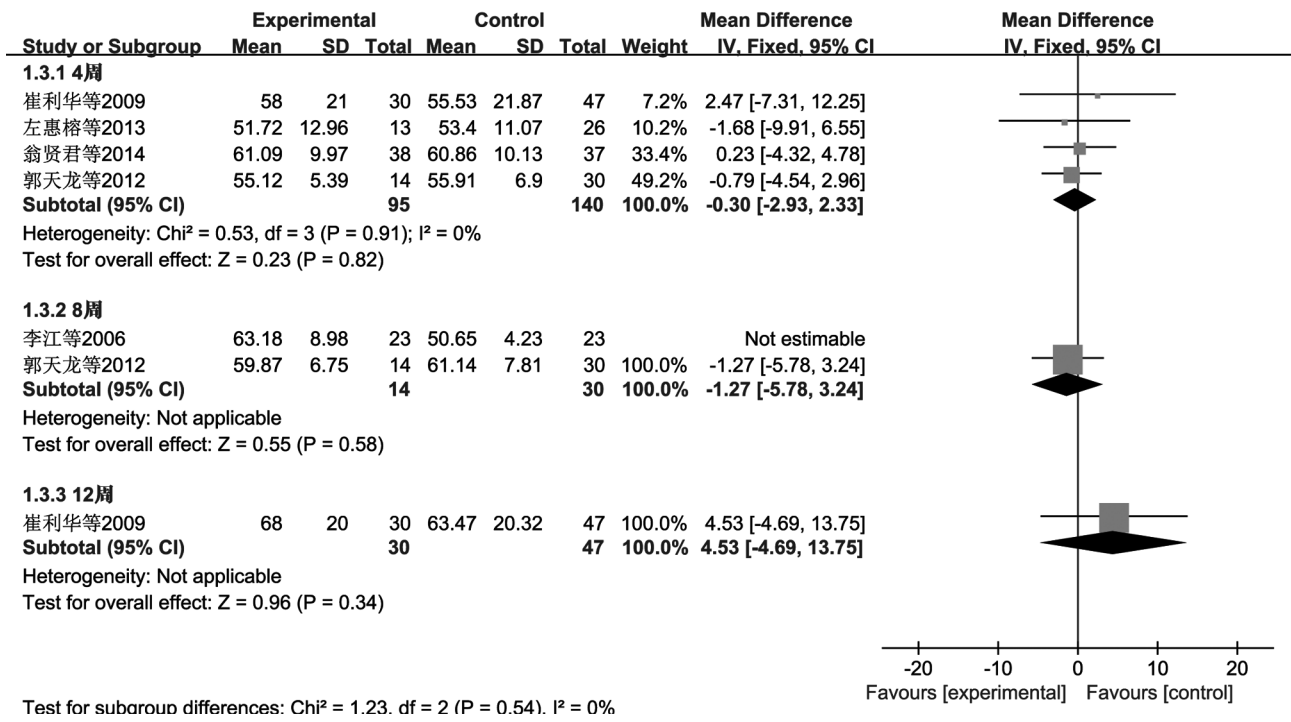


图 5 替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛患者随机对照试验 MBI 量表上肢部分评分 Meta 分析

的个体差异,对药物的反应性不同,故应在医生指导下慎重地采用剂量递增法。

三、本研究的局限性和对未来研究的启示

目前,鲜见关于盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的系统评价的报道。虽然本研究首次系统评价了盐酸替扎尼定的疗效和安全性,但本系统评价纳入的 10 项研究其方法学质量均不高,且各纳入研究存在临床及方法学异质性(主要来源于研究

设计的差异及采用不同的对照药)。此外,本课题组也发现,国内外口服盐酸替扎尼定的剂量有所差异,亚洲采用盐酸替扎尼定一般从 1~2 mg 开始,仅为西方国家开始剂量的 1/2;西方国家最大日剂量为 24~36 mg,亚洲每日最大剂量一般为 12 mg,这可能与种族体质有关。这些因素均可能产生不同的临床结果,使得各研究间存在一定的临床异质性,影响 Meta 分析的强度和结论的外推性。

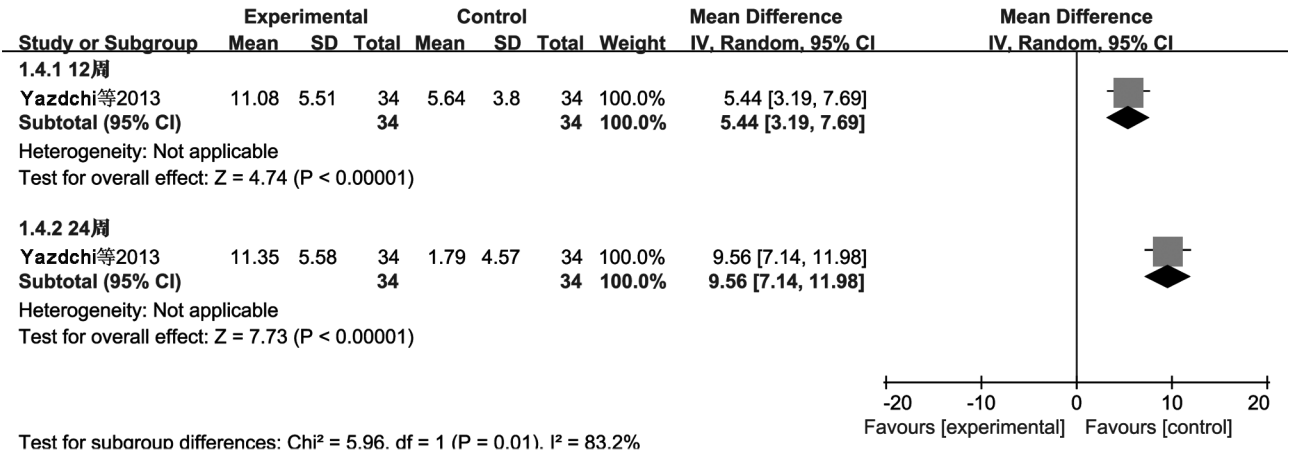


图 6 替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛患者随机对照试验 ARA 量表评价的 Meta 分析

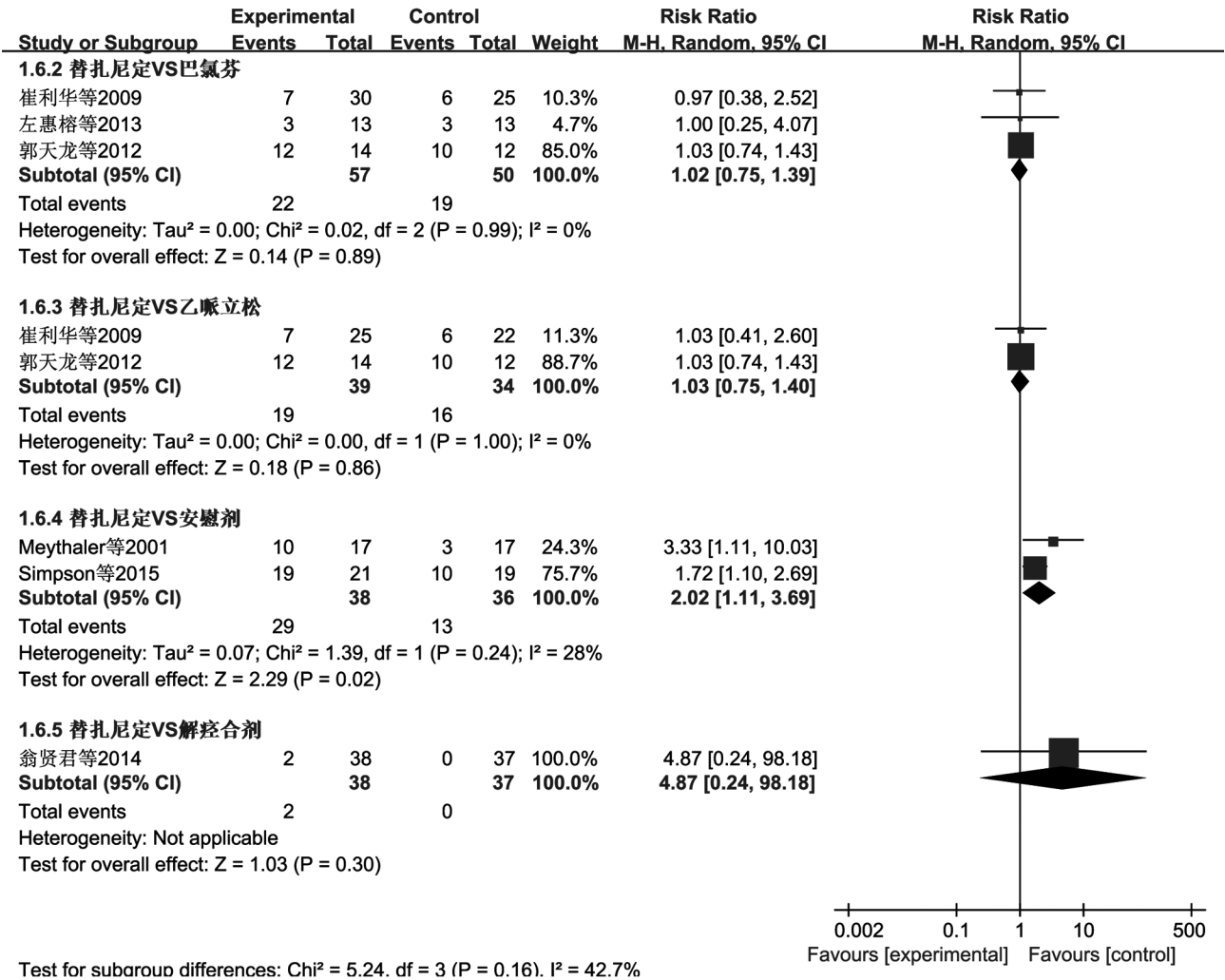


图 7 替扎尼定与对照组药物不良反应发生情况的 Meta 分析

本课题组认为,今后的研究中应注意下列几个方面:①在研究中科学应采用随机、分配隐藏及盲法等措施减少偏倚的产生;②规范临床随机对照试验报告,详细描述随机分配序列的产生、随机方案的隐藏和盲法的实施过程,分组别描述基线特征,从而提高报告质量;③现有临床研究中盐酸替扎尼定用药情况差别较大,建议进一步优化治疗方案,选择可达到治疗目的最小剂量,减少不良反应提高安全性。

综上所述,盐酸替扎尼定在降低脑卒中后上肢痉挛程度方面与其他药物相比具有一定的优势,而在功能改善方面与其他药物差别不大。盐酸替扎尼定作为中枢 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂,副作用小、安全性好,在抗痉挛治疗方面应用前景广泛。因纳入研究较少,尚不能确定孰优孰劣,本课题组建议,在以后的

研究中应设计严格实用的大样本、多中心的 RCT, 以进一步评价盐酸替扎尼定治疗脑卒中后上肢痉挛的有效性和安全性。

参 考 文 献

- [1] 戴红, 王威, 于石成, 等. 北京市城区居民脑卒中致残状况及对社区康复的需求[J]. 中国康复医学杂志, 2000, 15(6): 344-347. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2000.06.011.
- [2] Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications[J]. Int J Stroke, 2011, 6(1): 42-46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00539.x.
- [3] 孙岚, 胡甜恬. 替扎尼定在治疗痉挛方面的研究进展[J]. 中国医药导报, 2008, 5(29): 14-15. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2008.29.009.
- [4] World Health Organization. Cerebrovascular disorders (Offset Publications)[M]. Geneva: World Health Organization, 1978.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, et al. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(9): 1155-1163. DOI: 10.1053/apmr.2001.25141.
- [7] 李江, 朱其秀, 孙希美, 等. 康复治疗与口服替扎尼定联合治疗脑卒中偏瘫肌痉挛疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2006, 29(6): 414-416. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9510.2006.06.007.
- [8] 崔利华, 张通, 杨凌宇. 三种抗痉挛药物治疗卒中后肢体痉挛的疗效比较[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6(9): 466-470. DOI: 10.3969/

j.issn.1672-5921.2009.09.005.

- [9] 吴婉玉, 张志民, 廖峻, 等. 脑卒中偏瘫痉挛中替扎尼定的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(22): 3389-3390.
- [10] 王晓健. A 型肉毒毒素与替扎尼定比较治疗缺血性脑卒中后上肢痉挛的疗效分析[J]. 按摩与康复医学, 2011, 12(2): 98-99.
- [11] 郭天龙, 刘景隆, 郭宇, 等. 3 种口服抗痉挛药物对脑卒中后肢体痉挛的疗效比较[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(5): 453-455. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2012.05.017.
- [12] 左惠榕, 王彤. 两种解痉药配合物理疗法对脑卒中后肌张力影响的比较[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(5): 466-468. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2013.05.020.
- [13] Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H, et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity[J]. Iran J Neurol, 2013, 12(2): 47-50.
- [14] 翁贤君. 解痉合剂联合盐酸替扎尼定片治疗中风后痉挛性偏瘫(阴虚风动型)的疗效评价[D]. 浙江: 浙江中医药大学, 2014: 1-34.
- [15] Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, et al. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study[J]. J NeurolNeurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 380-385. DOI: 10.1136/jnnp.2008.159657.
- [16] Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications[J]. Int J Stroke, 2011, 6(2): 42-46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00539.x.

(修回日期: 2016-03-15)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Healthy mind, healthy mobility for older adults

BACKGROUND AND OBJECTIVE The incidence of cognitive impairment that does not meet the diagnostic criteria for dementia (CIND) is currently two-fold greater than the incidence of Alzheimer's disease and related dementia. Numerous studies have demonstrated that those who are more physically active are less likely to experience cognitive decline and dementia later in life. This study examined the effect of combining a group-based exercise program with dual-task training on cognitive function in active older adults with indications of CIND.

METHODS Subjects were included from an exercise class at the Canadian Centre for Activity and Aging (CCAA), ranging from 55 to 90 years of age. All were free of dementia or other neurologic or psychiatric disorders. Over the 26 weeks of the study, the participants were engaged in a group based exercise program, two to three times per week, plus a weekly square stepping exercise (a visuospatial working memory task that requires a stepping response). The intervention group was required to respond to cognitively challenging questions during the square stepping exercise. The primary outcome measure was the change in global cognitive function (GCF), based upon a cumulative score from a neuropsychological battery.

RESULTS At 26 weeks, greater improvement was seen in standardized GCF in the treatment group than in the control group ($P=0.04$). At week 26, the treatment group's standardized verbal learning and memory scores were 0.3 standard deviations, and their verbal fluency scores 0.62 standard deviations higher, than those of the control group.

CONCLUSION This study of elderly individuals found that a 26 week program of group based exercise, combined with dual task training, improved cognitive function better than did group based exercise alone.

【摘自: Gill DP, Gregory MA, Zou G, et al. Healthy mind, healthy mobility trial: a novel exercise program for older adults. Med Sci Sports Exer, 2016, 48(2): 297-306.】