

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.022
文章编号: 1005-8982 (2018) 26-0113-05

A 型肉毒毒素对脑出血后下肢肌痉挛患者的影响

张颖, 魏简汇, 翟保同, 郑芝欣

(郑州大学附属医院南阳医院 西药科, 河南 南阳 473000)

摘要: 目的 探讨 A 型肉毒毒素在脑出血后下肢肌痉挛患者中的效果。**方法** 选取 2014 年 3 月—2015 年 8 月于郑州大学附属医院南阳医院收治的脑出血后下肢肌痉挛患者 104 例, 依据随机数表法分为观察组 (A 型肉毒毒素) 和对照组 (酒精), 比较两组患者的下肢功能、步行速度及关节活动度等相关指标。**结果** 观察组治疗后 MAS 评分低于对照组, FMA、BBS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后的 10 m 步行时间和 3 m 起—坐时间低于对照组, 步速高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后肌表面肌电积分值低于对照组, 被动关节活动度高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 局部注射 A 型肉毒毒素治疗脑出血后下肢肌痉挛患者成效显著, 能够解除下肢肌痉挛, 明显改善患者的下肢运动功能, 增加关节活动度, 值得临床推广。

关键词: A 型肉毒毒素; 脑出血; 下肢肌痉挛; 被动关节活动度

中图分类号: R743.34

文献标识码: A

Effect of botulinum toxin type A on lower limb spasticity in patients with cerebral hemorrhage

Ying Zhang, Jian-hui Wei, Bao-tong Zhai, Zhi-xin Zheng

(Department of Western Medicine, Nanyang Hospital, the Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of botulinum toxin type A in the patients with lower limb muscle spasm after cerebral hemorrhage. **Methods** One hundred and four patients with lower limb muscle spasm after cerebral hemorrhage admitted to our hospital from March 2014 to August 2015 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into the observation group (botulinum toxin type A) and the control group (alcohol). The lower extremity function, walking speed, joint mobility and other related indicators were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in MAS, FMA or BBS score between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the MAS score of the observation group was significantly lower than that of the control group, while FMA and BBS scores were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in walking speed, 10-meter walking time or 3-meter up-sitting time between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the 10-meter walking time and 3-meter up-sitting time of the observation group were significantly shorter than those of the control group, while the walking speed was faster than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in muscle surface electromyographic score or passive range of motion between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the muscle surface electromyographic score of the observation group was significantly lower than that of the control group, the passive range of motion was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Local injection of botulinum toxin type A has remarkable effect in the treatment of lower limb spasticity in the patients with cerebral hemorrhage. It can relieve muscle spasm of the lower limbs, significantly improve lower limb motor function, and increase joint mobility in the patients, and is worthy of promotion.

Keywords: botulinum toxin type A; cerebral hemorrhage; lower limb muscle spasm; passive range of motion

收稿日期: 2018-01-16

脑出血指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,主要由糖尿病、高血压及高血脂等脑血管病变引起,患者多在情绪激动、用力时突然发病,具有病死率高、并发症多的特点^[1-2]。下肢肌痉挛是脑出血的一种常见并发症,主要由上运动神经元损伤引起的反射机制异常造成,患者肌肉运动反射弧受损,肌张力发生改变,表现出亢进、肌无力及阵挛等症状^[3-4]。A型肉毒毒素的主要组成成分是A型肉毒结晶毒素,能够促使肌肉发生松弛性麻痹,已被广泛应用于肌肉痉挛的临床治疗中。本研究对脑出血后下肢痉挛患者给予A型肉毒毒素治疗,旨在明确其对患者下肢肌痉挛的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年3月-2015年8月于郑州大学附属医院南阳医院收治的脑出血后下肢痉挛患者104例。依据随机数表法分为观察组和对照组,各52例。观察组患者中男性31例,女性21例;年龄28~76岁,平均(61.4±10.5)岁;合并高血压33例、糖尿病17例、冠心病11例;对照组患者中男性33例,女性19例;年龄29~75岁,平均(63.2±9.5)岁;合并高血压32例、糖尿病19例、冠心病9例。纳入标准:①符合脑出血诊断标准,且经头颅CT或MRI证实;②病程≤6个月。排除标准:①肉毒毒素或酒精过敏者;②心、肝及肾功能严重障碍;③认知障碍或意识障碍;④无法配合研究者。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

观察组给予A型肉毒毒素(兰州生物制品研究所,国药准字S10970037,规格50u),胫后肌注射50~100u,比目鱼肌和腓肠肌注射100~200u,单

个位点注射剂量<50u,总剂量<600u。对照组给予50%酒精,注射位点与观察组一致,单个位点注射剂量<0.5ml,总剂量<10ml。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗后1周、1个月、6个月及12个月采用改良痉挛评定量表(modified ashworth scale, MAS)评价患者下肢肌痉挛程度,采用运动功能评定量表(Fugl-meyer, FM)评估患者的运动功能,采用Berg平衡量表(berg balance scale, BBS)评估患者静态和动态下的平衡功能。测定患者步速、步行10m直线距离所需时间和起-坐3m时间,取3次测量值的平均值。采用肌电仪测定患者肌电信号,明确肌张力变化,手动测量患者被动关节活动度。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

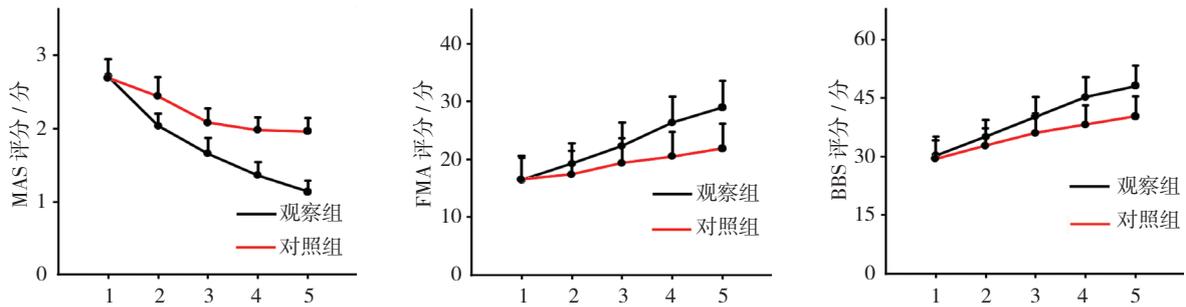
2 结果

2.1 两组患者治疗前后的MAS、FMA及BBS评分比较

两组患者治疗前后的MAS、FMA、BBS评分比较,采用重复测量设计的方差分析。结果如下:①不同时间点间的MAS、FMA及BBS评分比较,差异有统计学意义($F = 716.612$ 、 93.125 和 162.651 ,均 $P = 0.000$);②两组患者治疗前后的MAS、FMA及BBS评分比较,差异有统计学意义($F = 345.323$ 、 60.681 和 76.546 ,均 $P = 0.000$);③两组患者治疗前后MAS、FMA及BBS评分的变化趋势比较,差异有统计学意义($F = 80.837$ 、 15.340 和 10.870 ,均 $P = 0.000$)。见表1和图1。

表1 两组患者治疗前后的MAS、FMA及BBS评分比较 ($n = 52$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前			治疗后1周			治疗后1个月		
	MAS评分	FMA评分	BBS评分	MAS评分	FMA评分	BBS评分	MAS评分	FMA评分	BBS评分
观察组	2.71 ± 0.23	16.39 ± 3.92	30.30 ± 4.81	2.03 ± 0.17	19.28 ± 3.45	35.12 ± 4.37	1.65 ± 0.22	22.34 ± 4.09	40.24 ± 5.10
对照组	2.69 ± 0.25	16.50 ± 4.03	29.38 ± 4.72	2.44 ± 0.26	17.36 ± 4.10	32.80 ± 4.45	2.08 ± 0.19	19.35 ± 4.24	36.01 ± 5.01
组别	治疗后6个月			治疗后12个月					
	MAS评分	FMA评分	BBS评分	MAS评分	FMA评分	BBS评分			
观察组	1.35 ± 0.18	26.38 ± 4.48	45.30 ± 5.13	1.13 ± 0.15	28.98 ± 4.59	48.14 ± 5.23			
对照组	1.98 ± 0.17	20.46 ± 4.28	38.14 ± 4.99	1.96 ± 0.18	21.82 ± 4.34	40.29 ± 5.15			



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 周; 3: 治疗后 1 个月; 4: 治疗后 6 个月; 5: 治疗后 12 个月

图 1 两组患者治疗前后的 MAS、FMA 及 BBS 评分的变化趋势 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 两组患者治疗前后的步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间比较

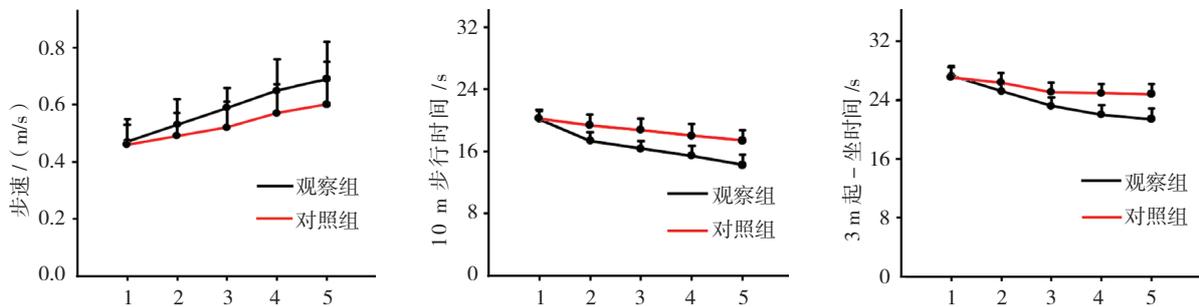
两组患者治疗前后的步速、10 m 步行时间和 3 m 起 - 坐时间比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点间的步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间比较, 差异有统计学意义 ($F = 62.589$ 、 203.751 和 209.673 , 均 $P = 0.000$);

②两组患者治疗前后的步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间比较, 差异有统计学意义 ($F = 29.550$ 、 215.117 和 194.014 , 均 $P = 0.000$); ③两组患者治疗前后步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间的变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 3.093$ 、 25.133 和 37.084 , $P = 0.027$ 、 0.000 和 0.000)。见表 2 和图 2。

表 2 两组患者治疗前后的步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间比较 ($n = 52$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前			治疗后 1 周			治疗后 1 个月		
	步速 / (m/s)	10 m 步行时间 / s	3 m 起 - 坐时间 / s	步速 / (m/s)	10 m 步行时间 / s	3 m 起 - 坐时间 / s	步速 / (m/s)	10 m 步行时间 / s	3 m 起 - 坐时间 / s
观察组	0.47 ± 0.08	20.16 ± 1.02	27.32 ± 1.28	0.53 ± 0.09	17.36 ± 1.12	25.18 ± 1.03	0.59 ± 0.07	16.38 ± 0.98	23.19 ± 1.14
对照组	0.46 ± 0.07	20.21 ± 1.15	27.12 ± 1.35	0.49 ± 0.08	19.37 ± 1.36	26.39 ± 1.31	0.52 ± 0.09	18.73 ± 1.45	25.09 ± 1.26

组别	治疗后 6 个月			治疗后 12 个月		
	步速 / (m/s)	10 m 步行时间 / s	3 m 起 - 坐时间 / s	步速 / (m/s)	10 m 步行时间 / s	3 m 起 - 坐时间 / s
观察组	0.65 ± 0.11	15.46 ± 1.32	22.01 ± 1.26	0.69 ± 0.13	14.26 ± 1.33	21.38 ± 1.47
对照组	0.57 ± 0.10	18.00 ± 1.53	24.98 ± 1.26	0.60 ± 0.15	17.39 ± 1.37	24.82 ± 1.39



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 周; 3: 治疗后 1 个月; 4: 治疗后 6 个月; 5: 治疗后 12 个月

图 2 两组患者治疗前后的步速、10 m 步行时间及 3 m 起 - 坐时间的变化趋势 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 两组患者治疗前后的肌表面肌电积分值和被动关节活动度比较

两组患者治疗前后的肌表面肌电积分值和被动关节活动度比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点间的肌表面肌电积分值和被动

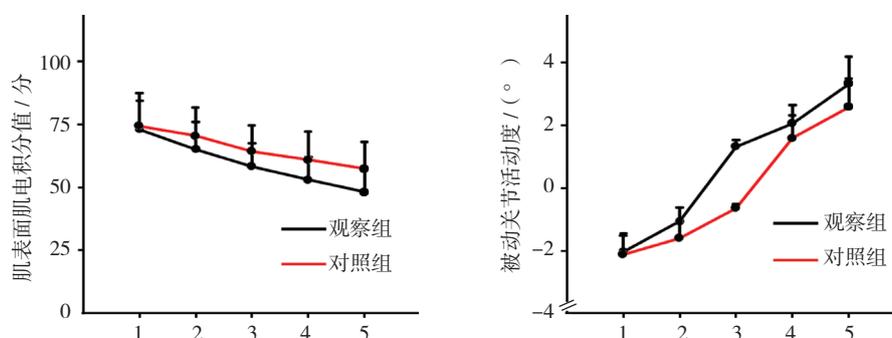
关节活动度比较, 差异有统计学意义 ($F = 72.943$ 和 1413.946 , 均 $P = 0.000$); ②两组患者治疗前后的肌表面肌电积分值比较, 差异有统计学意义 ($F = 26.297$, $P = 0.000$), 两组患者治疗前后的被动关节活动度比较, 差异无统计学意义 ($F = 0.839$, $P = 0.362$); ③两组患

者治疗前后肌表面肌电积分值的变化趋势比较, 差异无统计学意义 ($F = 2.469, P = 0.062$), 两组患者治疗

前后被动关节活动度的变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 20.805, P = 0.000$)。见表 3 和图 3。

表 3 两组患者治疗前后的肌表面肌电积分值及被动关节活动度比较 ($n = 52$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后 1 周		治疗后 1 个月	
	肌表面肌电积分值 / 分	被动关节活动度 / ($^{\circ}$)	肌表面肌电积分值 / 分	被动关节活动度 / ($^{\circ}$)	肌表面肌电积分值 / 分	被动关节活动度 / ($^{\circ}$)
观察组	73.17 \pm 11.26	-2.04 \pm 0.58	65.28 \pm 10.73	-1.07 \pm 0.44	58.38 \pm 9.25	1.33 \pm 0.21
对照组	74.29 \pm 12.93	-2.13 \pm 0.61	70.36 \pm 11.26	-1.60 \pm 0.53	64.26 \pm 10.26	-0.64 \pm 0.13
组别	治疗后 6 个月		治疗后 12 个月			
	肌表面肌电积分值 / 分	被动关节活动度 / ($^{\circ}$)	肌表面肌电积分值 / 分	被动关节活动度 / ($^{\circ}$)		
观察组	53.00 \pm 9.18	2.07 \pm 0.58	48.16 \pm 9.26	3.34 \pm 0.87		
对照组	60.84 \pm 11.27	1.59 \pm 0.72	57.37 \pm 10.75	2.58 \pm 0.91		



1: 治疗前; 2: 治疗后 1 周; 3: 治疗后 1 个月; 4: 治疗后 6 个月; 5: 治疗后 12 个月

图 3 两组患者治疗前后的肌表面肌电积分值及被动关节活动度的变化趋势 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

脑出血是一种常见的神经内科疾病, 常以动脉硬化、微动脉瘤或微血管瘤为发病基础, 主要临床症状为呕吐、头晕、眼部症状、运动及语言障碍等^[5-6]。脑出血后的康复阶段, 患者下肢肌张力逐渐升高, 甚至发生痉挛, 且在 1 个月时最为严重。由于脑出血能够导致中枢神经损伤, 多数患者无法自主调节肌张力, 导致肌痉挛无法得到有效缓解, 造成长期或持续性痉挛, 严重时可导致关节挛缩或肌炎, 进一步加重患者的运动功能障碍, 影响患者的日常生活和工作。脑出血后下肢痉挛的传统治疗手段主要包括药物治疗、物理治疗、针灸和手术, 其临床疗效值得肯定, 但可能导致肢体关节强直或畸形, 不利于患者康复^[7-8]。肉毒毒素是肉毒梭菌在生长、繁殖过程中产生的一种毒性蛋白质, 其中 A 型肉毒毒素的毒性最强, 能够通过抑制乙酰胆碱的释放造成暂时性的肌肉松弛性麻痹, 能够选择性地降低肌群肌张力, 缓解疼痛。丁旭东等^[9]的研究数据显示, 在超声水囊引导下注射 A 型肉毒毒

素能够减轻脑卒中偏瘫患者的下肢肌肉痉挛程度, 提高患者平衡和运动功能。彭华英等^[10]对脑卒中后上肢痉挛患者的肱二头肌给予 A 型肉毒毒素局部注射, 发现患者上肢痉挛症状得到明显改善, 上肢功能得到显著提高。上述研究报道表明 A 型肉毒毒素对肌痉挛具有良好的治疗效果。

本研究显示, 观察组治疗后的 MAS 评分低于对照组, FMA、BBS 评分高于对照组, 提示 A 型肉毒毒素在治疗下肢痉挛方面具有明显优势。A 型肉毒毒素是一种由厌氧性细菌肉毒杆菌产生的神经毒素, 最早 19 世纪 90 年代被发现, 并于上世纪 80 年代初被首次应用于眼肌痉挛的治疗中, 取得了良好成效。A 型肉毒毒素是由种链和轻链构成的双链嗜神经毒素, 与神经肌肉的突触前膜具有强力亲和作用, 能够抑制乙酰胆碱的释放, 阻断神经递质传递, 从而产生失神经支配的肌松弛效应^[11-12]。此外, 注射 A 型肉毒毒素能够消除痉挛引起的联合反应, 增加痉挛肌群间的协调作用, 促使注射靶肌放松。多数脑卒中患者的神经功能

都会在受损后的 3 个月内逐渐恢复, 但早期注射 A 型肉毒毒素能够缩短神经恢复时间, 阻碍下肢偏瘫的发生, 对患者的康复具有积极作用。

在进一步的研究中, 笔者对患者的下肢运动功能进行了更进一步的研究, 结果发现治疗后 1 周、1 个月、6 个月、12 个月, 观察组的 10 m 步行时间和 3 m 起-坐时间低于对照组, 步速高于对照组。提示 A 型肉毒毒素能够有效解除下肢痉挛, 促进患者下肢运动功能的恢复, 其主要作用机制为: ①改善下肢痉挛, 提高肌肉协调能力; ②促使脑功能重塑, 增强下肢肌力等。笔者认为, A 型肉毒毒素的起效时间较长, 一般为 3 ~ 5 d, 但药效持续时间较长, 长达 12 周甚至更长时间, 能够为患者下肢功能的康复提供充足的时间。

本研究显示, 治疗后 1 周、1 个月、6 个月、12 个月观察组的肌表面肌电积分值低于对照组, 被动关节活动度高于对照组。这是因为, 本次研究将胫后肌、比目鱼肌和腓肠肌作为注射位点, 其中胫后肌为单羽肌, 比目鱼肌为多羽肌, 腓肠肌为双羽肌, 胫后肌和比目鱼肌的运动终板呈弥散性分布, 而腓肠肌的运动终板为椭圆形分布带, 在上述位点注射 A 型肉毒毒素的临床效果更为显著。与现有的文献报道比较, 本研究随访时间更长, 记录了用药后 12 个月内患者临床指标的变化, 客观性和可靠性更高。

综上所述, 局部注射 A 型肉毒毒素治疗脑出血后下肢肌痉挛患者成效显著, 能够解除下肢肌痉挛, 明显改善患者的下肢运动功能, 增加关节活动度, 值得临床推广。值得提醒的是, A 型肉毒毒素的治疗效果受到注射剂量、位点及定位方法等多方面因素影响, 临床上应根据患者的痉挛情况选择合适的注射方法, 在确保治疗安全的同时提高疗效。

参 考 文 献:

- [1] 张艳军, 孙海波, 薛维华, 等. 高血压脑出血最佳微创手术时机研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(12): 56-58.
- [2] ZHANG L T, ZHANG S X, WU S D, et al. Electroencephalogram analysis: An early diagnostic method for assessing cognitive impairment after cerebral hemorrhage [J]. Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society (ENCS), 2014, 45(2): 92-97.
- [3] 时国臣, 郑晓旭, 宋楠楠, 等. 运动针刺经筋结点治疗中风后下肢痉挛性瘫 30 例 [J]. 中国针灸, 2015, 35(3): 212.
- [4] 廖兴富. 针刺足三阳经穴对老年脑卒中偏瘫患者下肢痉挛的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5274-5275.
- [5] 王景, 何超明, 刘娜, 等. 不同危险因素在脑梗死和脑出血患者中的分布差异和作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(31): 84-87.
- [6] NOORI S, MCCOY M, ANDERSON M P, et al. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants [J]. The Journal of Pediatrics, 2014, 164(2): 264-270.
- [7] 赵然, 张勇, 崔伟, 等. 盐酸乙哌立松联合去瘀生新针法治疗老年脑出血患者术后痉挛性瘫痪 42 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(22): 102-102, 103.
- [8] 李江, 李如一, 王琛涵, 等. A 型肉毒毒素与酒精局部注射治疗脑卒中后下肢肌痉挛的对比研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(7): 504-508.
- [9] 丁旭东, 陈华先, 汪伟, 等. A 型肉毒毒素注射联合踝足矫形器治疗对脑卒中偏瘫患者下肢痉挛的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(5): 349-352.
- [10] 彭华英, 傅林. A 型肉毒毒素治疗脑卒中后上肢痉挛的疗效观察 [J]. 河北医学, 2014, 20(12): 1968-1970.
- [11] 周陶成, 童光磊, 李飞, 等. 超声引导下注射 A 型肉毒毒素联合康复训练治疗尖足畸形脑瘫患儿下肢痉挛的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(5): 345-348.
- [12] 徐光青, 兰月, 赵江莉, 等. A 型肉毒毒素联合利多卡因注射治疗对脑卒中患者踝关节稳定性和步态的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(11): 821-825.

(李科 编辑)