

肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗 脑卒中后偏瘫肌痉挛的疗效观察

熊 伟 汤清平 周 权

湖南省第二人民医院 康复科 湖南长沙 410007

【摘要】目的：探讨肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛的临床疗效。方法：2019年6月-2021年6月本院收治脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛患者60例，随机分为观察组和对照组各30例。观察组予以肉毒素局部注射联合乙哌立松口服，对照组仅予以乙哌立松口服，对比两组患者治疗前、治疗后第2周、4周Ashworth评分、Brunstrum评分、Barthel指数（BI），观察治疗后不良反应。结果：1.两组治疗后第2周、4周Ashworth评分、Brunstrum评分、Barthel指数（BI），较治疗前均有改善，观察组尤为明显（ $P < 0.05$ ）；2.两组治疗后比较，观察组治疗后第2周、4周Ashworth评分、Brunstrum评分、Barthel指数（BI）明显优于对照组（ $P < 0.001$ ）；3.两组患者治疗过程中均未出现药物不良反应。结论：肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛可降低患肢肌张力，改善患肢痉挛状态，提升患肢运动功能，比单纯口服乙哌立松的临床疗效更优，且无不良反应，值得临床推广。

【关键词】肉毒素；乙哌立松；脑卒中；肌痉挛

脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛是脑卒中后最为常见的后遗症之一^[1]，严重的肌痉挛不但影响关节活动，还影响日常生活，给患者带来巨大痛苦，给整个家庭和社会均带来沉重负担^[2]。因此对脑卒中后肌痉挛的康复治疗就显得尤为重要。目前临床上治疗肌痉挛的方法多样，如局部肌松剂注射、口服肌松药、运动疗法与物理治疗、手术治疗、矫形器等^[3]。其中局部肌松剂以A型肉毒素作用最强，其具有高效、简便、安全、耐受性好的优势，渐成为治疗肌痉挛的首选药物，被广泛应用于治疗肌张力障碍的患者^[4]。口服肌松药以乙哌立松为代表，其作为中枢型骨骼肌松弛药具有不降低肌力，抑制疼痛反射，缓解肌紧张，副作用较小等优点，临床使用广泛。目前无论是单用局部注射肉毒素或单纯口服乙哌立松治疗脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛，国内外均有大量文献报道。但采用肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗脑卒中后肌痉挛的研究尚未见相关报道。本文将肉毒素局部注射联合乙哌立松口服应用于脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛患者，在临床取得良好效果，现报告如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2019年6月-2021年6月收治脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛的患者60例，本研究经医院医学伦理委员会同意。随机分为观察组、对照组各30例，观察组予以肉毒素局部注射联合乙哌立松口服，对照组仅予以乙哌立松口服。观察组男14例、女16例；平均年龄（ 63.3 ± 3.5 ）岁，脑出血13例，脑梗死17例，右侧偏瘫18例，左侧偏瘫12例。对照组男13例、女17例，平均年龄（ 64.3 ± 2.8 ）岁，脑出血14例，脑梗死16例，右侧偏瘫16例，左侧偏瘫14例。两组的一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

纳入标准：1、符合《脑卒中的康复评定和治疗》中对脑出血或脑梗死的诊断标准，且遗留一侧肢体偏瘫、肌痉挛；2、患者及家属同意并签署知情同意书。

排除标准：1、合并有严重的心血管疾病、糖尿病及神经、精神类等疾病；2、合并严重肝肾功能障碍者，伴有休克者或哺乳期妇女等；3、对肉毒素、乙哌立松过敏或耐受；

1.2 方法

观察组：均由同一组医师操作完成，依据解剖结构明确注射肌肉，采用外周神经电刺激仪探针测量，肌电图最大转折点即阻滞点，龙胆紫做注射点标记，常规消毒后，在肌电图引导下选择患侧肢体屈肌群（上肢选取肱二头肌、肱肌、旋前圆肌，下肢选取小腿三头肌、胫后肌）痉挛最为明显的部位进针，每块肌肉选择3~4个注射点，每个注射点距离约3cm，取A型肉毒素针5支共500U，采用生理盐水稀释（50U/ml），每个点注射量5~10U，每块肌肉注射量20~30U，一次总剂量不超过500U，每1~2周1次，共4周，同时予以乙哌立松片，餐后服用，50mg/次，Tid，共4周。注意事项：1）注射过程中常规进行心电监护，备肾上腺素等抢救药物及设备；2）注射前14天需停用阿司匹林等抗凝药物；3）注射前后1周内避免使用氨基糖苷类抗生素，如庆大霉素、链霉素等；4）注射后仍需密切观察患者生命体征，待检测屈肌张力下降后，再由康复治疗师引导采取适量康复训练。

对照组：仅给予乙哌立松片，餐后服用，50mg/次，Tid，共4周，同样由同一康复治疗师予以适量康复训练。

外周神经电刺激仪：（SY-708A，江苏苏云医疗器材有限公司）

A型肉毒素针：（100iu/支，兰州生物制药有限公司 批号：20190834）

乙哌立松片：（50mg*20，卫材苏州有限公司 批号：20190724）

1.3 观察指标：

肌张力：采用改良Ashworth 痉挛分级量表评价肌张力，将肌张力由轻到重分为0、1级、1+级、2级、3级、4级，0级为无肌张力增加，4级为僵直（受累部分被动屈伸时呈现僵直状态，不能被动活动）。

肌痉挛：采用Brunstrum评分评价运动障碍程度，分级：I期：迟缓

阶段,无任何运动;Ⅱ期:出现最小的随意运动反应,联合运动,痉挛出现;Ⅲ期:共同运动随意出现,显示有关节运动,痉挛进一步加重,达到高峰;Ⅳ期:共同运动模式逐渐减弱,分离运动出现,多种运动组合变得容易,痉挛减少;Ⅴ期:进一步脱离共同运动模式,可较好的完成独立运动及难度更大的运动组合,痉挛继续减少;Ⅵ:痉挛消失,可完成每个关节运动,协调性接近正常。

活动能力:采用Barthel指数评估治疗前后日常生活能力,0~20分表示极严重功能障碍,20~45分表示严重功能障碍,50~70分表示中度功能障碍,75~95分表示轻度功能障碍,100分表示完全自理。

1.4统计学处理

数据应用SPSS 22.0软件处理;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检

验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2、结果

1、两组治疗后第2周、4周 Ashworth 评分、Brunstrum 评分、Barthel 指数(BI),较治疗前均有改善,观察组尤为明显,差异有统计学意义(P<0.05)见表1、2、3;

2、两组治疗后比较,观察组治疗后第2周、4周 Ashworth 评分、Brunstrum 评分、Barthel 指数(BI)明显优于对照组,差别有统计学意义(P<0.001)见表1、2、3;

3、两组患者治疗过程中及出院后随访3月均未出现皮肤过敏、感染、局部肿胀、疼痛、肌力下降等药物不良反应。

表1 两组治疗前后肌张力 Ashworth 分级比较(n)

组别	时间		Ashworth 评分					
			0	I	I +	II	III	IV (级)
观察组 30 例	治疗前	上肢	0	3	4	10	12	1
		下肢	0	4	4	11	10	1
	治疗后第 2 周	上肢	2	6	7	12	3	0
		下肢	3	5	9	10	3	0
	治疗后第 4 周	上肢	8	10	10	2	0	0
		下肢	7	9	13	1	0	0
	治疗前	上肢	0	2	5	12	10	1
		下肢	0	3	5	10	12	0
对照组 30 例	治疗后第 2 周	上肢	0	4	5	12	9	0
		下肢	1	5	7	12	5	0
	治疗后第 4 周	上肢	1	6	6	10	7	0
		下肢	2	6	8	11	3	0
	治疗前	上肢	0	2	5	12	10	1
		下肢	0	3	5	10	12	0

表2 两组治疗前后肌痉挛 Brunstrum 评分比较(n)

组别	时间		Brunstrum 评分					
			I	II	III	IV	V	VI (级)
观察组 30 例	治疗前	上肢	5	10	11	3	1	0
		下肢	6	9	12	2	1	0
	治疗后第 2 周	上肢	3	6	8	8	4	1
		下肢	4	6	10	7	3	0
	治疗后第 4 周	上肢	2	3	6	12	5	2
		下肢	3	4	6	12	4	1
	治疗前	上肢	6	9	10	4	1	0
		下肢	5	8	13	3	1	0
对照组 30 例	治疗后第 2 周	上肢	5	8	11	5	1	0
		下肢	5	9	11	4	1	0
	治疗后第 4 周	上肢	4	9	9	6	2	0
		下肢	3	8	8	8	3	0
	治疗前	上肢	6	9	10	4	1	0
		下肢	5	8	13	3	1	0

表3 两组治疗前后日常生活能力 Barthel 指数比较(分)

组别	例数	治疗前	治疗后第2周	治疗后第4周
观察组	30 例	63.62 ± 7.14	78.82 ± 6.14	86.53 ± 7.10
对照组	30 例	64.42 ± 8.04	70.42 ± 7.54	78.22 ± 6.14
t 值		0.543	7.234	8.823
P 值		0.654	< 0.001	< 0.001

3、讨论

随着脑卒中发病率不断增高,大多数患者因为发现晚,救治不及时,错过早期溶栓或介入手术的最佳治疗时间窗,导致治疗效果不佳,多数患者遗留肢体偏瘫障碍,其中以肌痉挛较为常见。肌痉挛是指非自主肌肉活动,可分为间歇或持续性的运动感觉控制障碍导致的,继发于上运动元损害。痉挛状态包括:痉挛性肌张力障碍、协同运动、联合反应、屈肌反射增强,牵拉反射亢进等上运动神经元综合征在内的异常肌肉活动^[9]。有研究认为,中枢抑制减弱是导致痉挛发生的重要机制^[6];其次,上运动神经元病变,继发肌肉融合、胶原和弹性组织纤维化等结构改变,使肌张力增高^[7, 8],也是产生痉挛的原因之一,如果持久肌张力高和痉挛状态可导致永久性关节挛缩畸形,妨碍瘫痪肢体功能康复,甚至造成患者终身残废^[9]。目前临床上治疗痉挛的方法有:局部肌松剂注射、口服肌松药、运动疗法与物理治疗、手术矫形等^[9]。

肉毒素是肉毒梭菌产生的一种细菌外毒素,通过阻断神经介质的传递,抑制乙酰胆碱的释放,导致肌肉松弛性麻痹,起到缓解肌肉痉挛、降低肌张力的作用^[10]。局部注射A型肉毒素后1~3天见效,1~2周达到高峰期,一般维持3~6个月^[11],研究表明A型肉毒素在人类的LD50大约是5000U左右,即使有些患者出现不良反应,但大多数都比较轻微,而且为一过性,短时间(1~2天)即可恢复,因此我们临床中采用的剂量是足够安全的^[12],目前其已成为治疗肌痉挛的首选药物,被广泛用于治疗肌张力障碍的患者。如熊国芳等^[13]使用肉毒素联合康复锻炼治疗脑卒中后肩手综合症能明显改善患肢活动能力,降低肌痉挛。熊伟等^[14]通过肉毒素联合关节松动运动治疗脑卒中肌痉挛表明可降低肌张力,缓解肌紧张,提升肢体功能。

乙哌立松片是一种中枢性骨骼肌松弛药,可抑制大的肌梭传入纤维(a)活动,抑制γ-运动神经元自发发射,抑制中间神经元,但不直接作用于肌梭,从而缓解骨骼肌的紧张状态,不降低痉挛肌的肌力^[15]。同时,乙哌立松还可抑制疼痛反射,抑制血管平滑肌的收缩,可缓解因疼痛引起的肌紧张,也能缓解因肌紧张引起的疼痛,从而使肌强直得到改善。房相娟等^[16]研究表明应用乙哌立松药物配合康复治疗对病人的肌张力增高改善程度较单纯康复治疗效果更显著。尹帅领等^[17]采用乙哌立松治疗脑卒中后肌张力障碍,用药后两周运动障碍即明显好转,治疗后4周进一步改善,表明乙哌立松能改善脑卒中后肌张力增高、痉挛,促进运动功能的提高。临床中使用A型肉毒素或乙哌立松治疗脑卒中肌痉挛已广泛应用,并取得一定的治疗效果,但目前采用肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗脑卒中后肌痉挛的研究尚未见相关报道。

本研究结果发现:首先,两组治疗后Ashworth评分、Brunstrum评分、Barthel指数(BI),均较治疗前改善(P<0.05),观察组尤为明显,表明单纯口服乙哌立松或在此基础上局部注射肉毒素,对降低患肢肌张力,改善肌痉挛状态及提高活动能力均有一定的疗效,结果与国内多数研究结果一致。其次,两组治疗后第2、4周比较,观察组治疗后Ashworth评分、Brunstrum评分、Barthel指数(BI)明显优于对照组(P<0.001),表明局

部注射肉毒素联合乙哌立松口服对降低肌张力、改善肌痉挛、提升肢体活动能力均优于单纯口服乙哌立松。笔者认为单用乙哌立松口服虽能缓解整个机体的肌紧张状态,但对患肢局部某一块痉挛肌肉的作用较小,且经胃肠吸收作用一定程度降低了药物的靶向作用,但联合肉毒素局部注射后,能有效阻断神经介质传递,使肌肉松弛,缓解肌肉痉挛、降低肌张力,从而弥补了单纯口服乙哌立松的不足,因此在口服乙哌立松的基础上,联合局部注射肉毒素对降低肌张力、改善肌痉挛,提升肢体活动能力效果更优。最后,同时我们通过观察及随访3月发现两组患者均未出现皮肤过敏、感染、局部肿胀或肌力下降等不良反应,表明局部注射肉毒素及口服乙哌立松安全可靠。

4、结论

肉毒素局部注射联合乙哌立松口服治疗脑卒中后偏瘫肢体肌痉挛可降低患肢肌张力,改善患肢痉挛状态,提升患肢运动功能,比单纯口服乙哌立松的临床疗效更优,且无不良反应,值得临床推广。

参考文献:

[1]Pelissier J, Viele, Enjultbert M, et al.Chemical neurolysis using alcohol (alcoholization) in the treatment of spasticity in the hemiplegic[J].Cah Anesthesiol, 1993, 41 (2): 139-144.

[2]裴晨晨, 金忠祺.脑卒中后痉挛肌肉肉毒素注射治疗研究进展[J].中国保健营养.2017, 10 (13): 139-140.

[3]Simon O, Yelnik AP.Managing spasticity with drugs[J].Eur J Phys Rehabil Med, 2010, 46 (3): 401.

[4]Unlu E, Cevikol A, Bal B, et al.Multilevel botulinum toxin typa A as a treatmentfor spasticity in children with cerbral palsy: a retrospective study.Clinics 2010, 65 (6): 613-619.

[5]Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP. et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement[J]. Disabil Rehabil, 2005, 27 (1-2): 2-6.

[6]卓大宏. 中国康复医学. 第2版. 北京: 华夏出版社, 2003. 667—698.

[7]Wilkenfeld AJ.Review of electrical stimulation, botulinum toxin, and their combination for spastic drop foot[J]. J Rehabil Res Dev, 2013, 50 (3): 315-326.

[8]Degelaen M, de Borre L, Kerckhofs E, et al. Influence of botulinum toxin therapy on postural control and lower limb intersegmental coordination in children with spastic cerebral palsy[J].Toxins, 2013, 5 (1): 93-105

[9]甘赞, 肖卫民, 陈仰昆. 乙哌立松缓解脑卒中后肌张力增高: 随机对照观察[J]. 中国临床康复.2004.8 (13): 2412-2414.

[10]Klein AW. The Therapeutic potential of botulinum toxin [J].Dermatol Surg, 2004, 19 (1): 81- 84.

课题: (湖南省脑科医院院级课题, 编号: 2018C19)