

肉毒毒素联合针灸治疗脑梗死后上肢局部肌痉挛的疗效观察及 fMRI 研究

鲍晓¹, 王鸣鸿¹, 刘惠宇¹, 谭杰文², 黄东锋³

【摘要】 目的:观察肉毒毒素注射结合针灸疗法对脑梗死后上肢局部肌痉挛患者疗效以及治疗前后上肢运动的 fMRI 变化,并分析其机制。方法:脑梗死后上肢局部肌痉挛患者 60 例,随机分为 3 组各 20 例,A 组采用 A 型肉毒毒素注射配合针灸以及康复训练,B 组采用肉毒毒素注射及常规康复训练,C 组则仅予以常规康复训练。治疗前后采用改良 Ashworth 评分、Wolf 运动功能评定、Fugl-Meyer 上肢功能评分,并结合超声观察引起上肢屈肌痉挛肌肉的长度、厚度的变化,以及上肢运动的 fMRI 变化。结果:治疗 3 周后,3 组患者 Fugl-Meyer 上肢功能评分及 Wolf 运动功能评定评分均较治疗前明显提高 ($P<0.05$),且 A 组更高于 B、C 组 ($P<0.05$),B 组更高于 C 组 ($P<0.05$);3 组改良 Ashworth 分级和 Wolf 评定时间评分均较治疗前明显下降 ($P<0.05$),且 A 组更低于 B、C 组 ($P<0.05$),B 组更低于 C 组 ($P<0.05$)。A、B 组患者在静息时肱二头肌长度均较治疗前及 C 组明显增加 ($P<0.05$),并接近正常人的肌长度;C 组治疗前后肱二头肌长度比较差异无统计学意义;3 组患者在静息时的肌纤维厚度、最大等长收缩的肌纤维长度和厚度治疗前后比较差异无统计学意义。A、B 组患者肱二头肌屈伸肌力均较治疗前及 C 组明显增加 ($P<0.05$),C 组治疗前后比较差异无统计学意义。A、B 组患者 SM1 区激活面积及激活强度均较治疗前增大 ($P<0.05$),2 组 SMA 区和小脑激活区域治疗前后比较差异无统计学意义。结论:A 型肉毒毒素联合针灸疗法可以较好的缓解脑梗死后上肢局部肌痉挛,增加上肢活动的灵活性,以及患者的日常生活功能。

【关键词】 A 型肉毒毒素;针灸;肌痉挛;fMRI

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.04.001

Effects of botulinum toxin A combined with acupuncture for muscle spasm after stroke and fMRI Bao Xiao, Wang Minghong, Liu Huiyu, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Yuebei People's Hospital, Shaoguan 510020, China

【Abstract】 Objective: To study the effect of botulinum toxin type A combined with acupuncture for muscle spasm after stroke and fMRI. **Methods:** Sixty patients with muscle spasm were randomly divided into three groups. Group A was given botulinum toxin type A combined with acupuncture, group B botulinum toxin type A alone, and group C conventional therapy. Fugl-Meyer, Wolf motor function test (WMFT), modified ashworth scale, length and thickness of musculus biceps brachii through ultrasound, and changes of the fMRI before and after the treatment were recorded respectively. **Results:** Scores of Fugl-Meyer, WMFT and modified ashworth scale in three groups after treatment were significantly increased as compared with those at 3rd week before treatment ($P<0.05$). The scores of Fugl-Meyer, WMFT and modified ashworth scale in group A were significantly higher than those of the remaining two groups after treatment ($P<0.05$), and those in group B were significantly higher than in group C after treatment ($P<0.05$). Length and thickness of musculus biceps brachii in groups A and B were significantly increased before treatment as compared with those after treatment ($P<0.05$). Thickness of musculus biceps brachii in quiescent condition and maximal isometric contraction showed no significant difference after treatment among the

three groups ($P>0.05$). Flexor muscle strength of the biceps brachii in groups A and B after treatment were significantly increased as compared with those in group C and before treatment ($P<0.05$). SM1 activation areas and activation intensity were increased after treatment in groups A and B as compared with those before

基金项目:2015 年度韶关市卫生计生科研项目(Y15059)

收稿日期:2015-06-22

作者单位:1. 粤北人民医院康复医学科,广东 韶关 510020;2. 中山大学孙逸仙纪念医院高压氧科,广州 510000;3. 中山大学附属第一医院康复医学科,广州 510000

作者简介:鲍晓(1981-),男,主治医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:黄东锋,huangdf_sysu@163.com

treatment, and there was no significant difference in SMA and cerebellum in groups A and B before and after treatment. **Conclusion:** The treatment of botulinum toxin type A combined with acupuncture can alleviate the muscle spasm of the upper limbs, and improve the motor function of the upper limbs and the activities of daily living after stroke.

【Key words】 botulinum toxin A; acupuncture; myospasm; fMRI

目前国内对于脑梗死患者上肢局部肌肉痉挛的康复治疗常用方法是物理治疗和作业治疗,或采用口服药物相结合的方式,以及采用苯酚及酒精等化学神经阻滞治疗^[1],在一定程度上缓解了痉挛程度,但易产生一些较严重的合并症。目前已有分别用 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)和针灸治疗来缓解脑梗死后上肢肌痉挛的报道,均取得了较好的疗效^[2]。本研究拟观察 BTX-A 联合针灸疗法进行治疗后患者上肢痉挛的改善状况,并探讨其中的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 6 月~2014 年 11 月因脑梗死后上肢局部肌痉挛患者 60 例,均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准,并经 CT 或 MRI 确诊,均为首次发病。随机分为 3 组各 20 例,①A 组,男 8 例,女 12 例;年龄(63.5 ± 5.4)岁;病程(275.0 ± 13.8)d。②B 组,男 11 例,女 9 例;年龄(66.2 ± 5.1)岁;病程(259.2 ± 14.3)d。③C 组,男 7 例,女 13 例;年龄(64.7 ± 3.9)岁;病程(264.6 ± 20.1)d。3 组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 A 组采用 BTX-A 注射配合针灸以及康复训练,B 组采用肉毒毒素注射及常规康复训练,C 组则仅予以常规康复训练。①BTX-A 注射:使用兰州生物制品研究所冻干结晶粉剂,规格 100U/支,靶肌选择肱二头肌,剂量为 100U;患者取仰卧位伸臂,选肌腹为中心,按肌肉紧张度情况选择分别相距约 1.5~2cm 的 4 个点,各注射 25U 肉毒毒素。②针灸:在肉毒毒素注射后第 2 天开始针灸,患者取平卧位,伸臂,消毒后取肩髃穴,外关穴,手三里等穴,用 0.22cm×40cm 针灸针,单手快速进针,电针垂直刺入 1~1.5cm,手下得气后留置针,15min,每日 1 次。③常规康复训练:脑卒中早期作业治疗,包括上肢及手功能练习、ADL 练习等,每天 60min,含休息 2~3 次间隔 5min,每周 5 次;功能性电刺激等物理因子治疗,每天 1 次,每次 20min,每日 1 次,每周 5 次。

1.3 评定标准 ①改良 Ashworth 评分:主要用于肌张力的评定,分为 0 级,1 级,1+级,2 级,3 级,4 级,对应赋予 0~5 分。②Wolf 运动功能评定:主要用于偏瘫上肢的运动功能评定,主要包括简单关节运动和复

合功能动作,评分为 0~5 分,分值越大表示功能越好,其中完成每项运动时计算评测时间,时间越短功能越好。③Fugl-Meyer 上肢功能评分:用于偏瘫肢体上肢功能评定,上肢运动功能满分 66 分,分值越大功能越好。④超声观察引起上肢屈肌痉挛肌肉的长度、厚度以及肌肉和肌腱的角度的变化:在静息和最大等长收缩时分别对 3 组患者患肢进行测量获取肱二头肌处于休息位时以及屈曲 90°时矢状面超声图像,获取超声图像的同时,由数字肌力测试仪记录肘关节的肌力;另 20 名正常人作为正常对照,肌力 0~5 级,对应赋予 0~5 分。⑤fMRI 研究:随机在 A 组和 B 组中选取 5 例患者进行功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究,检测初级感觉运动皮层(primary sensorimotor cortex, SM1)、辅助运动区域(supplementary motor area, SMA)和小脑区激活面积及激活强度,比较治疗前后患者屈肘运动时大脑 fMRI 的变化:用 1.5T 西门子磁共振系统(Siemens, Trio Tim, Germany)上行 fMRI 检查,扫描所有重要脑部结果,包括小脑;fMRI 中上肢运动模式 fMRI 的区组设计用于患侧主动握拳运动。在实验前 1 天和进磁共振室前 1h 训练患者配合做以上动作。实验中受试者躺在磁共振室仓内,头部用“U”型塑料牙基托固定,闭上双眼。双侧上臂和腿部固定,避免上臂和下肢运动造成的头部活动。磁共振室的工作人员发号令“动手”,受试者即在节拍器引导下采用 1 次/2s 的频率均匀的做单侧主动屈肘运动。幅度尽量大。每个区组持续时间为 20s。工作人员叫“停”,受试者立即停止运动,绝对休息 20s(四肢均不能活动)。先做健侧、再做患侧。每次试验包括 6 个主动握拳运动。单侧主动握拳运动的全部扫描时间为 240s。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.7 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验,计数资料用百分率表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 3 周后,3 组患者 Fugl-Meyer 上肢功能评分及 Wolf 运动功能评定评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$),且 A 组更高于 B、C 组($P < 0.05$)、B 组更高于 C 组($P < 0.05$);3 组改良 Ashworth 分级和 Wolf 评

定时间评分均较治疗前明显下降($P<0.05$),且 A 组更低于 B、C 组($P<0.05$)、B 组更低于 C 组($P<0.05$)。见表 1。

治疗后,A、B 组患者在静息时肱二头肌长度均较治疗前及 C 组明显增加($P<0.05$),并接近正常人的肌长度;C 组治疗前后肱二头肌长度比较差异无统计学意义;3 组患者在静息时的肌纤维厚度、最大等长收缩的肌纤维长度和厚度治疗前后比较差异无统计学意义。A、B 组患者肱二头肌屈伸肌力较治疗前及 C 组明显增加($P<0.05$),C 组治疗前后比较差异无统计学意义。见表 2,3。

治疗后,A、B 组 SM1 区激活面积及强度均较治疗前明显增大($P<0.05$);2 组 SMA 区和小脑激活区域治疗前后比较差异无统计学意义。见表 4,图 1a~b。

表 1 3 组治疗前后上肢运动功能评定比较 $\bar{x}\pm s$

组别	n	时间	Ashworth (分)	Wolf 评定 评分(分)	Wolf 评定 时间(s)	Fugl-Meyer (分)
A 组	20	治疗前	2.7±0.9	1.9±0.6	1.6±0.4	27.±10.8
		治疗后	0.7±0.8 ^{abc}	3.8±0.4 ^{abc}	1.1±0.5 ^{abc}	48.2±4.4 ^{abc}
B 组	20	治疗前	2.6±1.1	1.8±0.1	1.8±0.2	25.7±2.5
		治疗后	1.2±0.7 ^{ac}	2.9±0.1 ^{ac}	1.5±0.3 ^{ac}	38.7±4.2 ^{ac}
C 组	20	治疗前	2.7±1.4	2.1±0.5	1.9±0.7	26.5±6.7
		治疗后	2.1±1.0 ^a	2.5±0.1 ^a	1.7±0.7 ^a	32.7±8.3 ^a

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$;与 C 组比较,^c $P<0.05$

表 2 4 组治疗前后肱二头肌肌纤维长度和厚度比较 cm, $\bar{x}\pm s$

组别	n	时间	长度		厚度	
			静息	最大等长收缩	静息	最大等长收缩
A 组	20	治疗前	4.76±1.07	3.71±1.01	0.54±0.12	0.65±0.37
		治疗后	5.09±1.03 ^a	3.74±1.49	0.61±0.72	0.77±0.96
B 组	20	治疗前	4.78±0.61	3.74±0.57	0.49±1.02	0.79±1.32
		治疗后	5.08±0.93 ^a	3.75±0.88	0.58±0.95	0.75±0.84
C 组	20	治疗前	4.69±0.59	3.72±0.62	0.70±2.14	0.86±0.92
		治疗后	4.84±0.82	3.77±0.89	0.68±0.78	0.73±0.69
正常人	20		5.12±1.02	3.82±0.93	0.65±0.72	0.70±0.72

与治疗前比较,^a $P<0.05$

表 3 4 组治疗前后肱二头肌肌力比较 分, $\bar{x}\pm s$

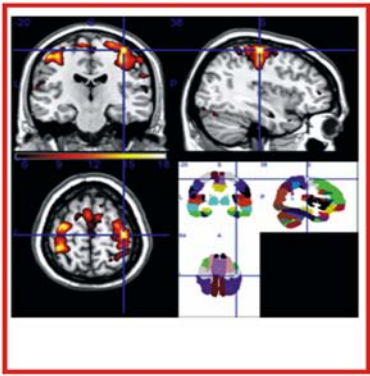
组别	n	屈		伸	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	20	3.40±0.55	3.83±0.43 ^{ab}	3.20±0.84	3.52±0.35 ^{ab}
B 组	20	3.21±1.56	3.69±0.29 ^a	2.94±1.83	3.38±0.24 ^a
C 组	20	3.41±1.26	3.54±0.35	2.92±2.15	3.19±0.61
正常人	20	5.00±0.00		5.00±0.00	

与治疗前及 C 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$

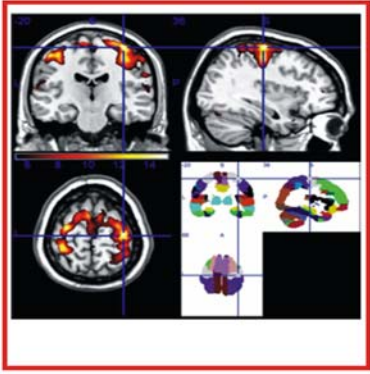
表 4 A、B 组 SM1 区激活面积和强度治疗前后比较 $\bar{x}\pm s$

组别	n	激活面积(体素)		激活强度(T 值)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	20	15.5±2.6	40.5±5.7 ^a	3.5±1.5	9.2±0.8 ^a
B 组	20	13.9±4.2	37.1±6.3 ^a	2.9±1.4	8.4±1.4 ^a

与治疗前比较,^a $P<0.05$

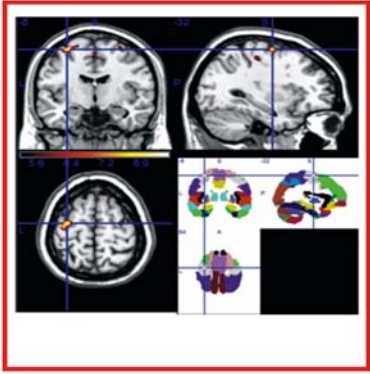


治疗前

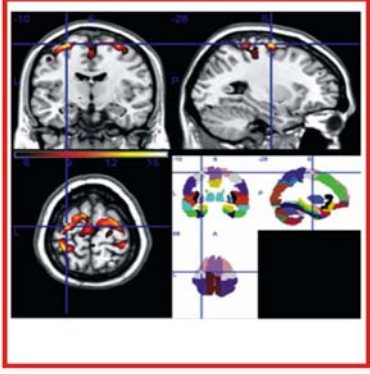


治疗后

a. A 组治疗前后完成屈肘动作 fMRI



治疗前



治疗后

b. B 组治疗前后完成屈肘动作 fMRI

图 1a~b A、B 组患者完成屈肘动作 fMRI 示 SM1 区激活面积、激活强度及 SMA 区和小脑激活区域激活面积、激活强度比较

3 讨论

1989年Das等^[3]第1次使用BTX-A治疗中枢神经系统受损引起的继发性肌强直后相继有诸多类似报道出现^[4-8]。BTX-A在脑梗死、脑损伤后的肌痉挛、肌强直中的治疗作用给予肯定^[4-8]。Toru等^[4]采用BTX-A注射合并家庭功能训练治疗脑梗死后上肢肌张力障碍的患者,并采用改良Ashworth评分,关节活动度及Fugl-Meyer上肢功能评分进行评价,发现这些指标均有改善。也有研究利用超声发现,偏瘫侧的横波速度和回声强度均超过非偏瘫侧,并考虑这些变化和偏瘫后肌强直有关^[9]。

研究发现电针治疗可以显著降低实验动物中枢神经系统脑干、脊髓颈膨大组织中mGluR mRNA表达,有效降低亢进的肌张力和牵张反射^[10]。据研究,较高频率电刺激促进脊髓中强啡肽的释放,抑制脊髓前角细胞的兴奋性,起到缓解肌肉痉挛的作用^[10]。金荣疆等^[11]发现电针阳陵泉可以明显的抑制H反射的亢进和改善H反射,提示降低脑梗死后脊髓运动神经元兴奋性可能是电针治疗肌痉挛的内在机制之一。

患者经过干预后功能得到改善,最主要还是由于大脑相应功能区得到重组。在以前的研究结果中,发现脑激活主要区域集中于SM1、SMA和小脑^[12],所以,我们主要集中观察的ROI是SM1、SMA和小脑。SM1主要控制运动的执行。SMA与运动的准备、选择和执行有关。小脑在姿势控制的调整、运动的执行和运动技能的配置上发挥关键性作用。Dong等^[13]研究脑梗死患者和正常志愿者中,在fMRI下初级运动皮层和小脑激活的改变。发现所有的患者在脑部病灶周围的SM1区有明显的激活,在干预前后其激活强度均超过正常志愿者。在本研究中,我们发现A组和B组患者SM1区在治疗后激活面积较前增大,激活强度较前增加,但SMA区和小脑激活区域治疗前后无明显变化。激活面积和激活强度增加提示患者在单位时间完成相同动作的效率增高。

本研究发现,通过BTX-A联合针灸以及单用BTX-A改善患肢局部肌痉挛后,患者大脑SM1功能区均出现不同程度的激活,也间接证明肢体功能的改善最终通过大脑皮层的重构来达到效果。本研究的不足之处在于,由于经费的原因,完成fMRI的病例数较少,今后需要进一步加大样本量以明确BTX-A和针灸的干预机制。

【参考文献】

[1] Merians AS, Jack D, Boian R, et al. Virtual reality-aug-

- mented rehabilitation for patients following stroke[J]. Phys Ther, 2002,82(6):898-915.
- [2] Stevens JA, Stoykov ME. Simulation of bilateral movement training through mirror reflection: a case report demonstrating an occupational therapy technique for hemiparesis[J]. Top Stroke Rehabil, 2004,11(1):59-66.
- [3] Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity[J]. Postgrad Med J, 1989,65(2):208-210.
- [4] Toru T, Wataru K, Kensuke T, et al. Botulinum toxin type A injection, followed by home-based functional training for upper limb hemiparesis after stroke[J]. International Journal of Rehabilitation Research, 2012,35(2):146-152.
- [5] Pulman J, Buckley E, Clark-Carter D. A meta-analysis evaluating the effectiveness of two different upper limb hemiparesis interventions on improving health-related quality of life following stroke[J]. Top Stroke Rehabil, 2013,20(2):189-196.
- [6] Santamato A, Micello MF, Panza F, et al. Safety and efficacy of incobotulinum toxin type A (NT 201-Xeomin) for the treatment of post-stroke lower limb spasticity: a prospective open-label study[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2013,49(4):483-489.
- [7] Foley N, Pereira S, Salter K, et al. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013,94(5):977-989.
- [8] Santamato A, Notarnicola A, Panza F, et al. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity-a prospective randomized trial[J]. Ultrasound Med Biol, 2013,39(2):283-291.
- [9] Lee SS, Spear S, Rymer WZ. Quantifying changes in material properties of stroke-impaired muscle[J]. Clin Biomech, 2015,30(3):269-275.
- [10] 张鹤宾. 电针对脑梗死后上肢痉挛模式的影响[J]. 中国针灸, 2003,23(5):310-312.
- [11] 金荣疆, 朱天名. 电针阳陵泉对脑梗死大鼠脊髓运动神经元兴奋性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2007,34(11):1637-1639.
- [12] Bao X, Mao YR, Lin Q, et al. The mechanism of the Kinect-based Virtual reality training for motor functional Recovery of upper limb after subacute stroke[J]. Neural Regen Res, 2013,31(8):2904-2913.
- [13] Dong Y, Winstein CJ, Albistegui DR, et al. Evolution of FMRI activation in the perilesional primary motor cortex and cerebellum with rehabilitation training-related motor gains after stroke: a pilot study[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2007,21(5):412-428.