

·临床研究·

A型肉毒毒素注射治疗脑卒中后肩痛的疗效研究

吴登宠 陈炳 张垣 周瑜欢

[摘要] **目的** 研究A型肉毒毒素注射治疗脑卒中后肩痛的疗效。**方法** 选择脑卒中患者共40例,采用随机数字表法分为两组。实验组采用A型肉毒毒素注射治疗结合运动疗法,对照组单纯采用运动疗法,两组均连续治疗4周。在患者入组前、治疗后1周、治疗后2周、治疗后4周分别对患者肩关节活动度(ROM)、疼痛评分(VAS)进行相关的功能评定,评价两组的治疗效果。**结果** 实验组和对照组治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后VAS评分均比治疗前明显降低(t 分别=2.57、6.57、4.38;9.16、3.74、6.27, P 均 <0.05)。实验组治疗前、治疗1周后、治疗2周后的VAS评分与对照组比较,差异无统计学意义(t 分别=5.17、7.04、2.20, P 均 >0.05),但治疗4周后VAS评分明显低于对照组($t=5.29$, $P<0.05$)。实验组治疗前后屈曲、外旋ROM比较,差异有统计学意义(F 分别=46.53、19.49, P 均 <0.05),但治疗前后外展ROM比较,差异无统计学意义($F=3.96$, $P>0.05$)。实验组治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后外旋ROM评分均比治疗前明显增加,治疗4周后屈曲ROM评分比治疗前明显增加,差异有统计学意义(t 分别=4.84、6.24、5.84, P 均 <0.05)。实验组与对照组治疗4周后屈曲ROM比较,差异有统计学意义(t 分别=5.90, $P<0.05$);但治疗4周后外展、外旋ROM比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.36、0.92, P 均 >0.05)。**结论** 关节腔注射A型肉毒毒素能减轻病程3个月以上卒中患者后肩痛的疼痛程度,改善肩关节活动范围。肩痛减轻后配合康复训练有助于提高运动功能。

[关键词] 卒中后肩痛; A型肉毒毒素; 运动疗法; 关节活动度

Effect of botulinum toxin type A injection in treatment of scapalgia after stroke WU Dengchong, CHEN Bing, ZHANG Yuan, et al. Department of Rehabilitation, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of botulinum toxin type A injection in treatment of scapalgia after stroke. **Methods** A total of 40 patients with stroke were randomized into two groups. The experimental group was treated with botulinum toxin type A injection combined with exercise therapy, while the control group only received exercise therapy. The course of two group were 4 weeks. Before treatment and one week, two weeks and four weeks after treatment, patients' shoulder mobility and VAS score were evaluated and compared between two groups. **Results** One week, two weeks and four weeks after treatment, the VAS scores of the experimental group and the control group were significantly lower than before the treatment ($t = 2.57, 6.57, 4.38, 9.16, 3.74, 6.27, P<0.05$). Before treatment and one week, two weeks after treatment, the differences in VAS score between the experimental group and control group were not statistically significant ($t = 5.17, 7.04, 2.20, P>0.05$), while the difference in the VAS score at 4 weeks after treatment was statistically significant ($t = 5.29, P<0.05$). There were statistically significant differences in buckling and extorsion ROM of experimental group before and after the treatment ($F = 46.53, 19.49, P<0.05$) except for abduction ROM ($F = 3.96, P>0.05$). The extorsion ROM scores of the experimental group at one week, two weeks and four weeks after treatment were significantly higher than before the treatment ($t = 4.84, 6.24, P<0.05$). The buckling ROM score of the experimental group at four weeks after treatment was significantly higher than before the treatment ($t = 5.84, P<0.05$). Four weeks after treatment, the buckling ROM score between two groups was significantly different ($t = 5.90, P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in extorsion and abduction ROM scores between two groups ($t = 1.36, 0.92, P>0.05$). **Conclusion** Injection of botulinum toxin type

A can reduce the pain degree of patients with scapalgia after stroke whose course of disease larger than 3 months and improve the range of

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.04.013

作者单位:325000 浙江温州,温州市中医院康复科(吴登宠、陈炳、张垣);北京市朝阳区急诊抢救中心康复医学科(周瑜欢)

shoulder joint activity. After relieving scapulargia, rehabilitation training helps to improve motion function.

[Key words] scapulargia after stroke; botulinum toxin type A; exercise therapy; range of motion

卒中后肩痛是卒中患者的常见并发症,常在发病后几周至6个月出现,一些研究发现72%的卒中患者会出现肩痛^[1]。肩痛已经成为脑卒中患者上肢肢体功能进一步好转的最大障碍,严重影响患者运动功能恢复,延长住院时间,并可引起抑郁失眠等并发症^[2]。卒中后肩痛的病因尚不明确,粘连性关节囊炎可能是卒中后期导致肩痛的重要原因,关节造影和MRI均发现卒中后肩痛患者偏瘫侧肩关节粘连性关节囊炎发生率明显升高^[3,4]。除肩周局部损伤以外,中枢性神经病理性痛也与卒中后肩痛密切相关。注射A型肉毒毒素治疗骨性关节炎和类风湿性关节炎所致的难治性肩痛已被证实有效^[5,6]。注射A型肉毒毒素治疗神经病理性痛的疗效和机制也被广泛研究^[7,8]。粘连性关节囊炎和神经病理性痛是病程较长的卒中后肩痛的部分重要原因,因此,本次研究对40例脑卒中后肩痛的患者采用A型肉毒毒素治疗并与运动疗法相结合。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年3月至2016年12月在温州市中医院康复科住院的脑卒中患者共40例。

其中男性22例、女性18例;平均年龄(60.56±0.70)岁;平均病程(3.53±0.73)月;包括缺血性脑卒中25例、出血性脑卒中15例;合并痉挛23例。研究患者纳入标准为:①符合第四届脑血管病会议通过的脑血管病诊断标准^[9],并经头颅CT或MRI确诊的初次发病患者;②病程≥3个月;③一侧肢体功能障碍;④患者肩关节屈曲、外展、外旋活动过程中出现疼痛,视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)≥4分,伴或不伴自发性疼痛。并排除:①严重的心、肺、肝、肾等脏器疾病或器官衰竭;②恶性肿瘤、四肢瘫、聋哑或有痴呆、精神病;③严重失语或构音障碍影响评定;④卒中前患有肩周炎、颈部或肩关节外伤等所致肩部疼痛;⑤3个月内曾行患侧肩关节周围疼痛注射治疗;⑥不能随访的患者。本次研究经本院伦理委员会批准,患者均自愿参与本次研究并签署知情同意书。本次研究为前瞻性研究,采用随机平行对照方法,将40例住院患者随机分为实验组和对照组,各20例。两组患者性别、年龄、病程、卒中类型、是否合并痉挛状态等见表1,两组一般情况比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般情况对比

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	病程/月	卒中类型/例		合并痉挛/例	
					缺血性	出血性	有	无
实验组	20	10/10	59.53 ± 1.52	3.58 ± 0.91	11	9	10	10
对照组	20	12/8	62.72 ± 2.11	3.51 ± 0.83	14	6	13	7

1.2 方法 实验组采用A型肉毒毒素注射治疗结合运动疗法,对照组单纯采用运动疗法,两组均连续治疗4周。

肉毒毒素注射方法:将A型肉毒毒素(由兰州生物制药公司生产)100 U用2 ml的0.9%氯化钠注射液稀释。实验组患者健侧卧位或坐位,上臂内收位,超声探头置于肩后部肩胛冈下方,从探头侧面进针,平面内穿刺,将100 U A型肉毒毒素和2 ml 1%利多卡因药物注入孟肱关节后部^[10]。运动疗法采用方法如下:(1)关节松动术:①松动肩胛骨。治疗者上方手放在肩部,下方手从上臂下面穿过,拇指与四指分开,固定肩胛骨下角,双手同时向各个方面活动肩胛骨,使肩胛骨作上升、下降、前伸、回

缩,也可作旋转运动。②分离牵引。治疗者外侧手托住上臂远端及肘部,内侧手四指放在腋窝下肱骨头内侧,拇指放在腋前,向外推肱骨尽量分离关节面。③向足滑动。治疗者内侧手夹住肘部肱骨远端给予分离牵引,外侧手放在肱骨近端,向足滑动肱骨。④前后滑动。治疗者双手紧握患侧肱骨近端,反复向肩前或肩后方用力,使孟肱关节作平行错位移动。⑤侧方滑动。治疗者外侧手握住肱骨远端及肘部固定,内侧手握住肱骨近端内侧并向外侧推动肱骨。(2)Bobath法:①Bobath握手。患者双手十指交叉握在一起,患手各指分别在健手各指上,以健臂带动使肘伸直作肩前屈、上举活动。②降低上肢屈肌痉挛。患者仰卧,双膝屈曲,治疗者

一手托住肘关节使其手臂伸直,另一手握住手掌使其手指伸直,用食指抵住拇指,使拇指展开,持续一定时间。③旋转躯干。患者仰卧,双膝屈曲,患肩置于外展位,双膝一同从一侧向另一侧摆动,从而带动躯干旋转,之后再向另一侧旋转。④挤压肩关节。患者仰卧,患侧上肢充分伸肘上举,治疗者一手握住患手,手掌相对腕背伸,另一手放在肘部,保持肘伸展,作肩前屈、外展活动。运动疗法每天2次,每次45 min,共治疗4周。

1.3 疗效评定 所有患者于治疗前、治疗后1周后、治疗2周后、治疗4周后进行疗效评定,均由同一位治疗师进行评定,评定项目包括:①VAS评分,采用

数字评分法,0表示无疼痛,疼痛增强时依次增加点数,10表示最剧烈的疼痛;②肩关节被动关节活动度(range of motion, ROM),包括屈、外展、外旋(采用肩关节内收位,保持肱骨紧贴躯干、肘关节屈曲90°,做肩关节外旋)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0版统计学软件包进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较先进行重复测量资料方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后VAS评分比较见表2

表2 两组患者治疗前后VAS评分比较/分

组别	治疗前	1周治疗后	2周治疗后	4周治疗后
实验组	7.72 $\pm$ 1.84	5.36 $\pm$ 1.61*	5.57 $\pm$ 1.85*	5.45 $\pm$ 1.83**
对照组	8.05 $\pm$ 1.71	6.16 $\pm$ 1.58*	6.34 $\pm$ 1.49*	7.80 $\pm$ 1.43*

注:*,与组内治疗前比较, $P < 0.05$;*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,实验组和对照组治疗前后VAS评分比较,差异均有统计学意义(F 分别=76.52、56.71, P 均 < 0.05)。进一步两两比较,实验组和对照组治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后VAS评分均比治疗前明显降低,差异均有统计学意义(t 分别=2.57、6.57、4.38;9.16、3.74、6.27, P 均 < 0.05)。组

间比较,两组治疗前、治疗1周后、治疗2周后的VAS评分均无明显差异(t 分别=5.17、7.04、2.20, P 均 > 0.05),实验组治疗4周后VAS评分明显低于对照组($t=5.29$, $P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后肩关节屈、外展、外旋ROM活动度比较见表3

表3 两组患者治疗前后肩关节屈、外展、外旋ROM活动度比较/°

组别		治疗前	1周治疗后	2周治疗后	4周治疗后
实验组	屈曲	88.52 $\pm$ 12.56	89.42 $\pm$ 13.10	91.36 $\pm$ 12.23	93.42 $\pm$ 14.45**
	外展	80.40 $\pm$ 7.74	81.75 $\pm$ 7.56	80.62 $\pm$ 6.74	80.48 $\pm$ 7.35
	外旋	30.94 $\pm$ 11.22	34.35 $\pm$ 10.47*	34.50 $\pm$ 10.35*	33.82 $\pm$ 9.84*
对照组	屈曲	87.51 $\pm$ 8.80	88.87 $\pm$ 8.64	89.13 $\pm$ 8.72	89.23 $\pm$ 7.67
	外展	77.56 $\pm$ 9.00	78.62 $\pm$ 10.30	77.43 $\pm$ 11.40	76.92 $\pm$ 9.47
	外旋	27.63 $\pm$ 13.26	30.16 $\pm$ 12.48	28.26 $\pm$ 11.14	27.48 $\pm$ 12.39

注:*,与组内治疗前比较, $P < 0.05$;*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,实验组治疗前后屈曲、外旋ROM比较,差异有统计学意义(F 分别=46.53、19.49, P 均 < 0.05),但治疗前后外展ROM比较,差异无统计学意义($F=3.96$, $P > 0.05$)。对照组治疗前后屈曲、外展、外旋ROM比较,差异均无统计学意义(F 分别=6.53、2.97、2.18, P 均 > 0.05)。

进一步两两比较,实验组治疗1周后、治疗2周后、治疗4周后外旋ROM评分均比治疗前明显增加,差异有统计学意义(t 分别=4.84、6.24、5.84, P 均

< 0.05);实验组治疗1周、治疗2周后屈曲ROM评分与治疗前比较,差异无统计学意义(t 分别=1.63、1.90, P 均 > 0.05),但治疗4周后屈曲ROM评分比治疗前明显增加,差异有统计学意义($t=5.62$, $P < 0.05$)。

组间比较,治疗1周后和治疗2周后两组屈曲、外展、外旋ROM比较,差异均无统计学意义(t 分别=2.58、1.17、2.39;2.40、2.57、1.43, P 均 > 0.05);实验组与对照组治疗4周后屈曲ROM比较,差异有统计

学意义($t=5.90, P<0.05$);但治疗4周后外展、外旋ROM比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.36、0.92, P 均 >0.05)。

3 讨论

卒中后肩痛发生率高且危害大,发病机制尚不明确,可能与肩关节半脱位、肌张力异常、患肢摆放不当、被动活动或体位变化时损伤肩关节、肩手综合征、肩关节周围神经损伤、肩袖撕裂、粘连性关节囊炎、神经病理性疼痛等有关。目前临床上针对卒中后肩痛的治疗方法很多,包括良肢位摆放,早期康复训练和肩关节活动;肩部吊带;经皮神经电刺激、高频电、冷疗、热疗等物理疗法;功能性电刺激;Bobath技术、Brunnstrom技术、Rood技术等神经发育疗法;口服非甾体类消炎药、类固醇;局部注射局麻药、类固醇;肩胛上神经阻滞;痉挛肌肉肉毒毒素注射等^[1]。但临床疗效仍不能让人满意,一旦肩痛出现,即使综合应用各种治疗手段,也经常出现疼痛缓解不明显且持续较长时间。应用各种物理治疗手段疗效不佳且病程较长的难治性肩痛进行局部注射局麻药、类固醇、肩胛上神经阻滞能缓解疼痛,但持续时间较短。

本次研究结果显示,实验组和对照组治疗前后VAS评分比较有明显差异($P<0.05$),且实验组治疗4周后VAS评分明显低于对照组($P<0.05$),表明注射A型肉毒毒素后肩部疼痛有所减轻,治疗4周后仍有效,作用时间持久。关节活动范围评分1周后变化较少,原因可能是该评定反映的是上肢主动运动功能,尽管1周后肩痛减轻,但卒中导致的运动功能障碍无好转,这与原发性关节炎肩痛缓解后立即出现功能改善不同。

本次研究结果显示,对照组治疗前后屈曲、外展、外旋ROM均无明显差异($P>0.05$),而实验组治疗后1周、治疗后2周、治疗4周后外旋ROM评分均比治疗前明显增加($P<0.05$),治疗4周后屈曲ROM评分比治疗前明显增加($P<0.05$)。实验组治疗4周屈曲ROM明显高于对照组($P<0.05$),但外展、外旋ROM与对照组比较无明显差异($P>0.05$)。实验组4周后屈曲、外旋较治疗前改善,而对照组4周后ROM改善不明显,可能与A型肉毒毒素止痛效果持续时间长有关,有利于给予患者被动关节活动,因为A型肉毒毒素有抑制关节纤维化的作用。治疗后即刻,外旋ROM提高,这可能是因为偏瘫肩痛对外旋影响较大,疼痛减轻后,因疼痛导致的被动活动

受限有改善。外展ROM有扩大的趋势,但无显著性意义,可能是样本量较小所致。A型肉毒毒素是由肉毒梭菌产生的一种高分子蛋白嗜神经毒素,分子量约为150KD,由一个重链和一个轻链组成。重链与周围胆碱能神经末梢的受体有高选择性结合力,使该毒素经胞饮进入突触;轻链在胞浆内阻断乙酰胆碱转运,使其释放受到抑制,不能通过神经-肌接头引起肌肉收缩。因此产生较持久的肌肉松弛作用;缓解肌肉痉挛,改善关节活动度^[12]。

A型肉毒毒素给药方式最常用的是肌肉注射,也可采用皮下注射或关节腔注射等。本次研究采用关节腔注射而不是肌肉注射,是因为病程较长的卒中后肩痛常合并粘连性关节囊炎,关节腔注射对粘连性关节囊炎有效,而且部分患者上肢肌张力不高,没有合适的靶肌肉进行肌肉注射。粘连性关节囊炎已经被认为是卒中后肩痛的原因之一,偏瘫患者出现的平均时间为3个月。近年来常用MRI评估粘连性关节囊炎,发现卒中后肩痛多数患者表现为关节囊增厚,关节囊对比度增强,肩袖间隔对比度增强^[3]。粘连性关节囊炎分为原发性和继发性,自发性关节炎属于原发性,卒中后粘连性关节囊炎属于继发性,两者在发病机制上有相同之处。已有实验证实,关节腔内注射A型肉毒毒素可以治疗原发性关节炎导致的难治性肩痛^[6]。本次研究结果显示关节腔内注射A型肉毒毒素对难治性卒中后肩痛也有作用,其作用机制可能是直接作用于痛觉传导通路,抑制关节腔P物质、降钙素基因相关肽、谷氨酸等神经递质的释放,直接抑制外周神经伤害感受器发生敏化,从而间接减少脊髓神经元的中枢敏化^[13];抑制Rho GTP酶诱导的炎症激活,并直接抑制成纤维细胞增生而减少纤维化,防止出现关节粘连^[14]。

本次研究对照组只进行A型肉毒毒素注射治疗,没有进行相关康复训练,虽然有一定的治疗效果,但效果并不明显,主要原因可能是在注射后肩部疼痛即刻减轻,患者自己尝试性的进行了一定范围的肩关节活动,虽不及进行相关康复治疗这么专业,但是也有效改善了肩关节的关节活动范围,这也可能是单纯注射A型肉毒毒素后VAS评分和肩屈ROM改善的原因。

注射A型肉毒毒素治疗关节疼痛,2~14 d起效,最佳镇痛时间持续4~12周,镇痛效果可维持3~13个月^[15]。本次研究观察时间较短,发现注射4周后对缓解肩痛仍有效,但未观察更长期的疗效。

综上所述,关节腔注射A型肉毒毒素能减轻病程3个月以上卒中患者卒中后肩痛的疼痛程度,改善肩关节ROM。肩痛减轻后配合康复训练有助于提高运动功能。

参考文献

- 1 Frontera WR, Jette AM, Carter GT, et al. DeLisa 物理医学与康复医学理论与实践[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.430.
- 2 王琳, 吴艺玲, 脱森, 等. 关节腔注射A型肉毒毒素治疗卒中后肩痛的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(1):48-52.
- 3 Távora DG, Gama RL, Bomfim RC, et al. MRI findings in the painful hemiplegic shoulder[J]. Clin Radiol, 2010, 65(10): 789-794.
- 4 Rizk TE, Christopher RP, Pinals RS, et al. Arthrographic studies in painful hemiplegic shoulders[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1984, 65(5):254-256.
- 5 Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Transl Res, 2009, 153(5):205-216.
- 6 Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, et al. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritic joint pain[J]. Toxicon, 2009, 54(5):658-667.
- 7 庄宇, 肖礼祖, 张德仁. A型肉毒毒素对腰前根切除大鼠模型中辣椒素受体表达的影响[J]. 实用疼痛学杂志, 2010, 6(2):88-97.
- 8 Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management [J]. Korean J Pain, 2011, 24(1):1-6.
- 9 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.
- 10 SNNarouze. Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management[M]. New York: Springer, 2011.330-331.
- 11 邹智, 王宁华. 脑卒中后肩关节功能障碍的循证康复治疗[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(7):548-550.
- 12 刘卫, 李玲. A型肉毒毒素与力奥来素治疗肌痉挛的疗效对比[J]. 中国临床康复, 2002, 6(8):1103-1104.
- 13 茹靖涛, 曹靖, 秦涛. A型肉毒杆菌毒素对佐剂关节炎大鼠的镇痛作用[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 4(29):735-737.
- 14 Namazi H, Torabi S. Novel use of botulinum toxin to ameliorate arthrofibrosis: an experimental study in rabbits [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(5):715-718.
- 15 Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain [J]. Neurotox Res, 2006, 9(2-3):179-188.

(收稿日期 2017-10-17)

(本文编辑 蔡华波)

· 消 息 ·

《全科医学临床与教育》杂志征稿、征订启事

《全科医学临床与教育》杂志(ISSN:1672-3686 CN:33-1311/R)是由国家教育部主管、浙江大学主办、浙江大学医学院附属邵逸夫医院承办的国家级学术性期刊,列入浙江省卫生厅评审高级卫技职务资格二级医学卫生刊物名录。

稿件范围:各种常见病和多发病的预防和诊治、全科医学领域的基本理论知识和新进展、全科医学临床或教育领域的科研成果或阶段性报告、临床诊治经验、医学教育实践总结、急诊急救、相关药物与药理、社区健康教育、疾病监测和社区卫生管理等,尤其欢迎跨学科的理论与实践、探索与总结。

《全科医学临床与教育杂志》为双月刊,国内外公开发行,大16开,120页,铜版纸印刷,每期订价10.00元,全年60.00元。欢迎广大医务工作者和教学工作者征订本刊和投稿。可向本刊编辑部征订。

地址:浙江省杭州市庆春东路3号邵逸夫医院 《全科医学临床与教育》杂志社编辑部(310016)

电话:0571-86006390 Email:quankeyixue@hotmail.com 投稿唯一官网:www.qkxleyjy.cn

《全科医学临床与教育》杂志编辑部