

# A 型肉毒毒素治疗脑卒中后肢体痉挛状态的应用现状

姜丽 贺涓涓 窦祖林

中山大学附属第三医院, 广州 510630

通信作者: 窦祖林, Email: douzul@163.com

**【摘要】** 脑卒中后肢体痉挛状态严重影响患者的肢体运动功能和生活质量, 局部注射肉毒毒素具有较好的抗痉挛效果。本文对脑卒中后肢体痉挛状态的定义、病理生理、治疗概况和 A 型肉毒毒素的有效性和安全性进行了总结, 也指出了目前临床应用 A 型肉毒毒素治疗肢体痉挛所存在的一些问题, 旨在为其临床应用提供客观依据。

**【关键词】** 脑卒中后肢体痉挛状态; A 型肉毒毒素; 治疗; 临床证据

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.06.020

肢体痉挛状态是脑卒中后常见的并发症之一, 也是患者致残的重要原因之一。与肢体痉挛相关的疼痛、失能严重影响患者的生活质量, 加重照料者的负担<sup>[1]</sup>。目前, 脑卒中后肢体痉挛状态的临床治疗手段包括康复训练、口服抗痉挛药物、局部注射肉毒毒素、酒精或苯酚、手术治疗等。A 型肉毒毒素的有效性、安全性较好, 应用范围涉及肢体痉挛、疼痛、自主神经功能障碍等多个领域。本文对 A 型肉毒毒素治疗脑卒中后肢体痉挛状态的现状作一综述, 旨在为 A 型肉毒毒素的临床应用与研究提供理论参考。

## 脑卒中后肢体痉挛状态的流行病学

目前, 中国 40~74 岁居民首次脑卒中发病率平均每年增长 8.3%<sup>[2]</sup>。据文献报道, 脑卒中后约 20%~40% 的患者会出现不同程度的痉挛状态, 尤以上肢痉挛状态最为常见<sup>[3-6]</sup>。此外, 60% 的重度多发性硬化<sup>[6]</sup>、75% 的重度创伤性脑损伤<sup>[6]</sup>、70% 的脊髓损伤患者<sup>[7]</sup>也会发生不同程度的肢体痉挛状态。长期痉挛状态可导致疼痛、永久性高肌张力、关节挛缩畸形、继发性肌肉萎缩、骨化性肌炎、睡眠障碍、褥疮、姿势异常、个人卫生问题, 加重运动功能障碍<sup>[8-12]</sup>, 对患者家庭及社会造成沉重的经济负担。及早规范化治疗肢体痉挛状态, 可尽量减少继发性功能障碍, 避免丧失参与活动的的能力<sup>[13]</sup>。

## 痉挛状态的定义和病理生理

痉挛状态是上运动神经元综合征的阳性表现。上运动神经元综合征是皮质脊髓束损伤导致的患者运动和功能改变, 主要有阴性征(运动不灵活、肌无力、控制能力受损)和阳性征(肌紧张和位相性牵张反射活跃、拮抗肌共同收缩、痉挛等)<sup>[14]</sup>。当脑损伤发生于中央前回、内囊等部位时, 中枢的下行抑制信号传导中断, 肢体痉挛状态发生。此外, 中枢神经系统的可塑性和轴突再生, 会引起肌肉收缩异常活跃和对周围刺激过度反应<sup>[15]</sup>, 也是导致痉挛状态发生的机制之一<sup>[16-17]</sup>。由于脊髓上神经通路未能起到适当调节作用, 导致脊髓水平新神经系形成以及反射亢进, 亦是导致脑血管病后肢体痉挛的可能中枢神经机制<sup>[18]</sup>。除神经机制外, 肌肉及其周围结缔组织的形态学或流变特征改变, 也是痉挛形成的可能外周机制。因此, 痉挛肌

张力的增加是肌肉的去神经增敏状态和肌肉流变特性改变的联合作用。增加的肌张力表现为肌肉痉挛, 对外力牵拉抵抗, 并使肌肉长时间维持在短缩状态; 长时间的肌肉短缩会导致关节畸形、肌纤维特性改变和关节周围肌腱、韧带等软组织变性短缩, 这将进一步限制关节活动范围, 并降低残存自主运动功能的恢复。

## 国内外指南推荐

对于局灶性痉挛状态的治疗, A 型肉毒毒素相比于口服药物具有更明显的优势。在 2009 年发表的《A 型肉毒毒素治疗成人痉挛状态的欧洲共识》中, 对 A 型肉毒毒素治疗肢体痉挛状态的剂量、注射靶肌肉、痉挛评估规范等均进行了详细描述<sup>[19]</sup>。2016 年美国神经病学学会发表了实践指南, 推荐 A 型肉毒毒素可用于治疗成人上肢、下肢痉挛状态, 并给予 A 级证据推荐<sup>[20]</sup>。2018 年发表的《英国国家指南: 肉毒毒素治疗成人痉挛状态》指出, 无论是脑性瘫痪、还是脊髓损伤所导致的局灶性痉挛状态, 使用 A 型肉毒毒素治疗均可获得很好的疗效, 应将其作为综合治疗方案的一部分, 并辅以康复治疗; 该指南推荐 A 型肉毒毒素单次治疗上肢痉挛状态的最大剂量为 200~240 U, 单次治疗下肢痉挛状态的最大剂量为 300 U (A 级证据)<sup>[21]</sup>。2011 版《中国脑卒中康复治疗指南》建议使用 A 型肉毒毒素局部注射治疗 (I 级推荐, A 级证据)<sup>[22]</sup>。2015 年更新出版的《肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南》肯定了 A 型肉毒毒素治疗肢体痉挛的有效性和安全性, 并推荐其作为痉挛状态综合治疗的重要组成部分<sup>[6]</sup>。2018 年发表的《中国肉毒毒素治疗应用专家共识》也指出, 对于上运动神经元损害所致的上肢、下肢痉挛状态, A 型肉毒毒素可以作为主要治疗方法 (A 级推荐)<sup>[23]</sup>。

## 临床获益和安全性

大量的临床研究结果证实, A 型肉毒毒素在脑卒中后肢体痉挛状态的治疗中疗效明确, 具有良好的安全性<sup>[24]</sup>。研究发现, 对于大多数成年肢体痉挛患者, A 型肉毒毒素的益处有<sup>[25-26]</sup>: ①缓解痉挛状态; ②缓解疼痛; ③增加肢体活动范围; ④改善个人卫生状况; ⑤增加离床运动和独立活动的可能性。

### 一、缓解痉挛状态

有循证依据(A级)证实,A型肉毒毒素对脑卒中所致的上肢痉挛状态具有良好疗效<sup>[27]</sup>。一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示,采用A型肉毒毒素治疗的患者上肢屈肌肌张力显著降低<sup>[25]</sup>。Yamada等<sup>[28]</sup>在日本人群中进行了调查研究,发现A型肉毒毒素可以有效缓解脑卒中后肢体痉挛状态,显著改善上肢痉挛状态程度和Fugl-Meyer评分。Fock等<sup>[29]</sup>对创伤性脑损伤后下肢痉挛患者进行了早期和晚期注射A型肉毒毒素的研究,结果表明,3个月内进行A型肉毒毒素治疗是非常有效的。Dengler等<sup>[30]</sup>采用A型肉毒毒素注射治疗脑卒中后足下垂内翻患者,证实了该治疗方法较为安全。姜丽等<sup>[31-32]</sup>利用超声影像技术引导A型肉毒毒素注射治疗脑卒中后上肢和下肢痉挛,结果显示采用超声引导联合体表定位注射技术治疗脑卒中后肌痉挛,定位准确,疗效显著。兰月等<sup>[33]</sup>对脑卒中后上肢痉挛患者注射A型肉毒毒素,结果显示,其可显著降低脑卒中痉挛患者的上肢肌张力,并可改善患肢活动功能、提高日常生活活动能力,疗效持续12周左右。此外,国内还有较多研究均报道了A型肉毒毒素可缓解脑卒中后肢体痉挛状态<sup>[34-37]</sup>。

### 二、缓解疼痛和增加患肢活动范围

在Elia等<sup>[38]</sup>的系统综述中,共纳入了8项与痉挛所致疼痛相关的研究,其中有2项研究表明,A型肉毒毒素可以减轻疼痛。有研究者进行了一项随机、双盲、以曲安奈德为对照的试验,92名韩国脑卒中患者均接受平均12周的治疗,采用痉挛数字评分法和肩关节活动范围测量评估患者的疗效,结果发现,与对照组比较,A型肉毒毒素能显著降低偏瘫肩疼痛程度、改善肩关节活动度<sup>[39]</sup>。McCrory等<sup>[40]</sup>研究发现,A型肉毒毒素注射治疗可降低痉挛状态患者的上肢肌张力,增加患侧上肢关节主、被动活动度。

### 三、改善个人卫生状况

Bhakta等<sup>[41]</sup>的研究报道,个性化的A型肉毒毒素治疗可缓解痉挛,并改善患者的功能障碍,疗效可从注射后第2周维持至注射后第12周。该研究还发现,注射治疗可改善患者个人卫生状况、减轻照护者的护理负担。另有随机对照试验发现,67%接受A型肉毒毒素注射治疗的患者,其照护者的护理负担明显减轻<sup>[42]</sup>。

### 四、改善功能性活动

一项Meta分析表明,在A型肉毒毒素治疗4~12周后,脑卒中或脑外伤导致的上肢痉挛患者的残疾评分显著改善<sup>[43]</sup>。Wu等<sup>[44]</sup>研究发现,下肢低剂量的A型肉毒毒素注射可以改善脑卒中后亚急性期痉挛患者的痉挛、步态和日常生活能力。在Oh等<sup>[45]</sup>和马善新等<sup>[46]</sup>的研究中,对于不同时期脑卒中后跖屈肌痉挛的患者,A型肉毒毒素治疗可降低患者的肌张力、改善步态;6个月内注射A型肉毒毒素的治疗效果更明显。但Caly等<sup>[47]</sup>研究发现,患者在注射A型肉毒毒素后2个月,痉挛肢体的肌张力虽然有所降低,但患肢的灵活性、手功能以及患者的社会参与度、生活质量并无显著改善。Slawek等<sup>[48]</sup>的研究发现,A型肉毒毒素仅能改善部分患者的功能性运动。有研究认为研究结论不同的原因可能是运动功能障碍不仅由痉挛状态引起,还可能与其他因素参与,如肌力下降等<sup>[38,49]</sup>。综上所述,虽然有研究提示A型肉毒毒素可能会改善运动功能,但目前尚缺乏高等级的证据。

### 五、安全性及继发性无应答

一项Meta分析显示,A型肉毒毒素实验组与安慰剂对照组的不良反应发生率差异无统计学意义<sup>[43]</sup>。邵宇权等<sup>[50]</sup>的研究显示,A型肉毒毒素治疗肌张力障碍及肢体强直性痉挛的疗效显著,副作用轻微且均可自行恢复。目前,A型肉毒毒素长期治疗的免疫原性相关研究是临床关注的热点。临床研究发现,部分检测出中和抗体的患者对A型肉毒毒素治疗仍保有正常应答,但部分对A型肉毒毒素治疗无应答的患者体内并未检测到中和抗体的存在,认为中和抗体只是继发性无应答的可能原因之一<sup>[51-52]</sup>。一项有关A型肉毒毒素治疗后患者体内中和抗体发生率的Meta分析,共纳入16项临床研究,涉及5个病种,共2240例患者,结果表明脑卒中后肢体痉挛患者的中和抗体发生率为0.32%,2240例患者的总体中和抗体发生率为0.20%,且部分患者体内的中和抗体并非持续存在<sup>[53]</sup>。目前认为,短期内重复大剂量注射A型肉毒毒素可产生抗体,可能导致继发性无应答,因此建议3个月内不要重复注射A型肉毒毒素<sup>[6]</sup>。

### 与其他治疗方案的联合应用

研究表明,局部A型肉毒毒素注射结合康复训练,对脑卒中后肌痉挛患者具有显著疗效,能明显缓解其肌痉挛,提高患侧肢体运动功能<sup>[54-55]</sup>。有研究报道,重复经颅磁刺激或作业治疗联合局部注射A型肉毒毒素可降低手指屈肌的痉挛状态分级,改善Fugl-Meyer评分<sup>[24]</sup>。Lee等<sup>[56]</sup>的研究发现,在注射A型肉毒毒素后进行手指和/或手腕伸肌电刺激,患者的屈肌痉挛状态明显改善。Hara等<sup>[57]</sup>的研究发现,A型肉毒毒素注射联合康复治疗可以改善脑卒中后下肢痉挛,改善步态,减少患者对支具的依赖。窦祖林<sup>[58]</sup>的研究发现A型肉毒毒素注射联合步态训练可以明显改善脑卒中和脑外伤患者的痉挛步态。曲颖等<sup>[59]</sup>的研究报道,A型肉毒毒素联合肌电生物反馈可有效降低患者的上肢痉挛状态,改善上肢和腕手运动能力,提高患者的日常生活能力。谭世威等<sup>[60]</sup>的研究指出,在A型肉毒毒素局部注射的基础上辅以踝足矫形器干预,能进一步改善患侧下肢运动及步行功能,提高患者日常生活活动能力能力。以上证据表明,A型肉毒毒素联合物理因子治疗或运动训练,可以缓解肌张力、改善肢体运动功能和日常生活活动能力。

### 总结与展望

临床上采用A型肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态的疗效和安全性较好,且已被多个权威指南推荐。但也存在一些不足,如A型肉毒毒素是否可以促进肢体痉挛患者功能性活动的恢复仍有争议;A型肉毒毒素治疗脑卒中后肢体痉挛的最佳时间窗尚需深入研究;在注射技术层面,痉挛肌肉的准确识别、靶肌肉的注射位点及最佳剂量问题等仍有待进一步探索。

### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10. 1080/09638280400014576.
- [2] 《中国脑卒中防治报告 2018》编写组. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,

- 2019, 34 (2): 105-119. Doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001.
- [3] 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.
- [4] Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial [J]. *J Neurol*, 2010, 257(7): 1067-1072. DOI: 10.1007/s00415-010-5463-1.
- [5] Jin Y, Zhao Y. Post-stroke upper limb spasticity incidence for different cerebral infarction site [J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 227-231. DOI: 10.1515/med-2018-0035.
- [6] 中国康复医学会. 肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南 (2015) [J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(1): 81-110. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.01.023.
- [7] Finnerup NB. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(12): 1046-1050. DOI: 10.1038/sc.2017.70.
- [8] Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management [J]. *Pract Neurol*, 2012, 12(5): 289-298. DOI: 10.1136/practneurol-2011-000155.
- [9] Haselkorn JK, Richer CB, Welch DF, et al. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis [J]. *J Spinal Cord Med*, 2005, 28(2): 167-199.
- [10] Rekand T, Hagen EM, Grønning M. Spasticity following spinal cord injury [J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2012, 132(8): 970-973. DOI: 10.4045/tidsskr.10.0872.
- [11] Chen C, Leys D, Esquenazi A. The interaction between neuropsychological and motor deficits in patients after stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(3 suppl 2): 27-34. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182762569.
- [12] Citak M, Suero EM, Backhaus M, et al. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients [J]. *Spine*, 2012, 37(23): 1953-1957. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31825ee81b.
- [13] 窦祖林. 肉毒毒素改善痉挛的临床应用进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(7): 735-737. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.001.
- [14] Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 1996, 46(5): 1306-1310. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1306.
- [15] Ivanhoe CB, Reistetter TA. Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004, 83(10 Suppl): 3-9. DOI: 10.1097/01.phm.0000141125.28611.3e.
- [16] Sheean G. The pathophysiology of spasticity [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(s1): 3-9. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x.
- [17] Brown P. Pathophysiology of spasticity [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(4): 773-777. DOI: 10.1136/jnnp.57.7.773.
- [18] Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46(3): 401-410.
- [19] Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type a in adult spasticity [J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(1): 13-25. DOI: 10.2340/16501977-030.
- [20] Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache [J]. *Neurology*, 2016, 86(19): 1818-1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.
- [21] Ashford S, Turner-Strokes L, Allison R, et al. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines [M]. England: Royal College of Physicians, 2018: 1-10.
- [22] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室, 等. 中国脑卒中康复治疗指南 (2011 完全版) [J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(4): 301-318. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2012.04.001.
- [23] 肉毒毒素治疗应用专家组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 10(51): 779-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.10.002.
- [24] 张林果, 李放. 肉毒毒素治疗肢体痉挛状态的研究进展 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(6): 475-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.06.023.
- [25] Prazeres A, Lira M, Aguiar P, et al. Efficacy of physical therapy associated with botulinum toxin type A on functional performance in post-stroke spasticity: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Neurol Int*, 2018, 10(2): 7385. DOI: 10.4081/ni.2018.7385.
- [26] Ashford S, Turner-Stokes L, Allison R, et al. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Second edition [M]. England: Royal College of Physicians, 2018: 1-8.
- [27] Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache [J]. *Neurology*, 2016, 86(19): 1818-1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.
- [28] Yamada N, Kakuda W, Kondo T, et al. Local muscle injection of botulinum toxin type a synergistically improves the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis [J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(5-6): 290-298. DOI: 10.1159/000365005.
- [29] Fock J, Galea MP, Stillman BC, et al. Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2004, 18(1): 57-63. DOI: 10.1080/0269905031000149498.
- [30] Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, et al. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot [J]. *J Neurol*, 1992, 239(7): 375-378. DOI: 10.1007/BF0081215.
- [31] 姜丽, 王巧缘, 温红梅, 等. 超声引导联合电刺激定位注射肉毒毒素治疗脑卒中后上肢痉挛 [J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(4): 769-772. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2012.04.013.
- [32] 姜丽, 卫小梅, 窦祖林, 等. 超声引导联合体表定位肉毒毒素注射治疗脑卒中后下肢痉挛 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(15): 1045-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.15.009.
- [33] 兰月, 窦祖林, 胡晋权, 等. A 型肉毒毒素治疗脑卒中后上肢痉挛的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29(11): 754-757.
- [34] 常悦悦, 余传庆, 张梅, 等. 肌电图引导下局部肌内注射 A 型肉毒毒素治疗脑卒中后肢体痉挛的临床疗效 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2019, 15(1): 53-60. DOI: 10.12022/jnrr.2018-0103.
- [35] 徐霁华, 谈跃, 敖丽娟. A 型肉毒毒素对偏瘫患者上肢 Brunnstrom

- 运动恢复阶段的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 36(10):40-44.
- [36] 欧海宁, 黄彬, 周凯欣, 等. 不同定位技术引导 A 型肉毒毒素注射治疗脑卒中后足下垂内翻的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(6):93-99. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2015.06.015.
- [37] 郭壮丽, 汤乃苏, 伊传建, 等. 超声引导下肉毒毒素注射治疗下肢痉挛状态的表面肌电分析[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(1):34-38. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.01.009.
- [38] Elia AE, Filippini G, Calandrella D, et al. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review[J]. Mov Disord, 2009, 24(6):801-812. DOI: 10.1002/mds.22452.
- [39] Lim J, Koh J, Paik N. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide[J]. Stroke, 2008, 39(1):126-131. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484048.
- [40] McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes[J]. J Rehabil Med, 2009, 41(7):536-544. DOI: 10.2340/16501977-036.
- [41] Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, et al. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebocontrolled trial[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(2):217-221. DOI: 10.1136/jnnp.69.2.217.
- [42] Lam K, Lau KK, So KK, et al. Use of botulinum toxin to improve upper limb spasticity and decrease subsequent carer burden in long-term care residents: a randomised controlled study[J]. Hong Kong Med J, 2016, 22:43-45.
- [43] Dong Y, Wu T, Hu X, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2017, 53(2):256-267. DOI: 10.23736/S1973-9087.16.04329-X.
- [44] Wu T, Dong Y, Li J, et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients[J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(3):759-762. DOI: 10.1589/jpts.27.759.
- [45] Oh H, Park G, Choi YM, et al. The effects of botulinum toxin injections on plantar flexor spasticity in different phases after stroke: a secondary analysis from a double-blind, randomized trial[J]. PM R, 2018, 10(8):789-797. DOI:10.1016/j.pmrj.2018.02.011.
- [46] 马善新, 许建文, 龙耀斌, 等. 超声引导下 A 型肉毒毒素治疗卒中后不同时期的跖屈肌痉挛[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27):4300-4304. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1375.
- [47] Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, et al. Effect of upper limb botulinum toxin injections on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients[J]. Stroke, 2009, 40(7):2589-2591. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.544346.
- [48] Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens[J]. Neurol Sci, 2005, 26(1):32-39. DOI: 10.1007/s10072-005-0379-8.
- [49] Sheehan GL. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(6):771-776. DOI:10.1097/00019052-200112000-00015.
- [50] 邵宇权, 胡兴越. A 型肉毒毒素局部注射治疗肢体肌张力障碍及痉挛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(7):479-480. DOI:10.3760/j.issn.0254-1424.2007.07.015.
- [51] Carruthers A, Carruthers J, Lowe JN, et al. One-year, randomized, multicenter, two-period study of the safety and efficacy of repeated treatments with botulinum toxin type A in patients with glabellar lines[J]. J Clin Res, 2004, 7:1-20.
- [52] Brin MF, Comella CL, Joseph J, et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay[J]. Mov Disord, 2008, 23:1353-1360. DOI: 10.1002/mds.22157.
- [53] Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinum toxin A (BOTOX®) across multiple indications[J]. Mov Disord, 2010, 25(13):2211-2218. DOI: 10.1002/mds.23254.
- [54] 黄嘉, 夏扬, 柳波, 等. 电刺激引导下 A 型肉毒毒素注射治疗脑卒中后偏瘫痉挛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(5):350-352. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.05.008.
- [55] 刘新通, 王丽娟, 汪萍, 等. 肉毒素 A 及康复训练联合治疗脑卒中后上肢痉挛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(10):712-714.
- [56] Lee J, Gracies J, Park S, et al. Botulinum toxin injections and electrical stimulation for spastic paresis improve active hand function following stroke[J]. Toxins (Basel), 2018, 10(11):426. DOI: 10.3390/toxins10110426.
- [57] Hara T, Abo M, Hara H, et al. The effect of repeated botulinum toxin A therapy combined with intensive rehabilitation on lower limb spasticity in post-stroke patients[J]. Toxins (Basel), 2018, 10(9):349. DOI: 10.3390/toxins10090349.
- [58] 窦祖林. A 型肉毒毒素治疗脑中风和脑外伤后下肢痉挛的临床研究[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(2):197-200. DOI: 10.3321/j.issn:1001-1978.2003.02.021.
- [59] 曲颖, 山磊, 刘长喜, 等. A 型肉毒毒素联合肌电生物反馈治疗脑卒中后上肢肌痉挛的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(27):5323-5326. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.27.031.
- [60] 谭世威, 刘金明, 马艳, 等. A 型肉毒毒素联合踝足矫形器治疗卒中后足内翻的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(9):674-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.

(修回日期:2022-04-03)

(本文编辑:凌 琛)