

论著·临床研究

不同剂量 A 型肉毒毒素注射治疗脑性 瘫痪尖足的疗效对比研究

牛国辉¹ 张晓莉² 朱登纳¹ 蔡志军¹ 李三松¹ 张玮¹

(1. 郑州大学第三附属医院康复医学科, 河南 郑州 450052;

2. 郑州大学第三附属医院儿内科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 研究不同剂量 A 型肉毒毒素 (BTX-A) 腓肠肌注射对脑性瘫痪尖足的疗效。**方法** 痉挛型脑性瘫痪所致尖足患儿 256 例按肌张力不同分为 A、B 两组: A 组 (肌张力 1~2 级) 147 例, 随机分为 BTX-A 大剂量注射 (A1 组, 73 例) 和小剂量注射亚组 (A2 组, 74 例); B 组 (肌张力 3~4 级) 109 例, 随机分为 BTX-A 大剂量注射 (B1 组, 55 例) 和小剂量注射亚组 (B2 组, 54 例)。A1、B1 组给予 BTX-A 6 U/kg, A2、B2 组给予 BTX-A 3 U/kg。注射前及注射后 1、3、6、12 个月进行改良的 Ashworth 痉挛评定量表评定腓肠肌的肌张力及粗大运动评定量表 (GMFM) 评定下肢运动功能。**结果** A1 和 A2 组治疗前和治疗后 Ashworth 分级和 GMFM 评分的差异均无统计学意义。B 组大剂量注射 BTX-A 可有效降低肌张力, 改善下肢运动功能, 与小剂量比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。A、B 两组患儿治疗后 Ashworth 分级逐渐下降, 治疗后 3 个月时最低, 之后逐渐恢复, 治疗后 12 个月分级恢复至治疗前水平; 而两组治疗后 GMFM 评分逐渐提高, 治疗后 12 个月评分最高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 脑性瘫痪尖足的患儿在进行 BTX-A 注射时应根据肌张力的严重程度选择不同剂量。对于病情相对较重的患儿, 采用大剂量注射则可更大程度地降低肌张力, 改善运动功能。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16 (7): 720-724]

[关键词] A 型肉毒毒素; 脑性瘫痪; 尖足; 儿童

Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin A injection on tiptoe deformation in children with cerebral palsy

NIU Guo-Hui, ZHANG Xiao-Li, ZHU Deng-Na, CAI Zhi-Jun, LI San-Song, ZHANG Wei. Department of Rehabilitation Medicine, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: niuguohui@aliyun.com)

Abstract: Objective To study the therapeutic effects of different doses of botulinum toxin A (BTX-A) injection on tiptoe deformation in children with cerebral palsy. **Methods** A total of 256 children with tiptoe deformation due to spastic cerebral palsy were classified into group A (muscle tension levels I-II, $n=147$) and group B (muscle tension levels III-IV, $n=109$). Group A was randomly divided into group A1 (injected with high-dose BTX-A, $n=73$) and group A2 (injected with low-dose BTX-A, $n=74$). Group B was randomly divided into group B1 (injected with high-dose BTX-A, $n=55$) and group B2 (injected with low-dose BTX-A, $n=54$). The dose of BTX-A was 6 U/kg for groups A1 and B1 and was 3 U/kg for groups A2 and B2. Before the injection and at 1, 2, 6, and 12 months after injection, the muscle tension of limbs was evaluated with the modified Ashworth Scale, and the recovery of motor function of lower limbs was assessed with the Gross Motor Function Measure (GMFM). **Results** Before and after treatment, there were no significant differences in Ashworth and GMFM scores between groups A1 and A2 ($P>0.05$). After treatment, group B1 had a significantly reduced Ashworth score and a significantly increased GMFM score, and group B1 had a significantly lower Ashworth score and a significantly higher GMFM score compared with group B2 ($P<0.05$). For groups A and B, Ashworth score gradually declined post-treatment, reached the lowest point at 3 months after treatment, and returned to the level before treatment at 12 months after treatment; GMFM score gradually increased post-treatment and reached the

[收稿日期] 2013-10-06; [接受日期] 2014-01-27

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (201304024)。

[作者简介] 牛国辉, 男, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 朱登纳, 男, 副主任医师。

peak level at 12 months after treatment ($P<0.05$). **Conclusions** The level of muscle tension should be considered when BTX-A injection is used for treating tiptoe deformation in children with cerebral palsy. It makes no difference to use high- or low-dose BTX-A when the muscle tension level is within I-II, but high-dose BTX-A has a better performance in reducing muscle tension and improving motor function when the muscle tension level is within III-IV.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 720-724]

Key words: Botulinum toxin A; Cerebral palsy; Tiptoe deformation; Child

尖足是脑性瘫痪最常见的临床表现之一，为小腿三头肌痉挛所致，轻者走路不稳、姿势不协调，重者难以行走，严重影响了患儿的自理能力及生活质量；对于痉挛的治疗，目前国内外应用了物理疗法、神经阻滞剂、神经切除术、肌腱延长术以及选择性脊神经后根切断术等治疗方法，疗效均不能令人满意，所以成功地治疗肌肉痉挛仍然是目前医疗界所面临的一个难题。A型肉毒毒素（BTX-A）是一种强有力的肌肉松弛剂，注射后药物在肌肉中弥散，阻滞神经突触乙酰胆碱的释放，从而缓解肌肉痉挛^[1]。BTX-A的使用剂量应考虑到总的治疗量；每千克体重的治疗量；每块肌肉的治疗量以及每个注射位点的治疗量^[2-3]。剂量的变化要根据脑瘫的严重程度、伴随的诊断、运动障碍的类型、肌肉大小、营养状况、身体质量指数等^[2]。腓肠肌为单个大肌肉，目前研究剂量主要集中于3~6 U/kg^[4-6]，但尚没有统一的最佳剂量。故本研究把3 U/kg作为小剂量，把6 U/kg作为大剂量，针对不同程度尖足的脑瘫患儿应用BTX-A腓肠肌注射，进行了临床研究，报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月至2013年6月就诊于我院的痉挛型脑性瘫痪尖足患儿256例，均符合2004年全国小儿脑性瘫痪专题研讨会的诊断标准^[7]。按肌张力不同分为A、B两组^[8]。A组（肌张力1~2级）147例，随机分为两个亚组：A1（大剂量注射）组73例，男41例，女32例，年龄 5.4 ± 3.5 岁；A2（小剂量注射）组74例，男44例，女30例，年龄 5.1 ± 2.8 岁，两亚组年龄、性别、临床表现比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。B组（肌张力3~4级）109例，也随机分为两个亚组：B1（大剂量注射）组55例，男31例，女24例，年龄 4.6 ± 3.2 岁；B2（小剂量注射）组54例，男29例，女25例，年龄 4.2 ± 2.9 岁，两亚组年龄、性别、临床表现比

较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 排除标准

排除标准包括：（1）拟注射肢体有固定性痉挛畸形者；（2）拟注射肢体既往有手术治疗史或应用神经阻滞剂（酒精、酚类等）者；（3）有发热、急性传染病者；（4）神经肌肉接头传递障碍疾病；（5）心、肝、肾或血液系统严重功能障碍者；（6）正应用氨基糖甙类抗生素等影响神经肌肉接头药物治疗者。

1.3 治疗方法

1.3.1 肉毒素注射 BTX-A由兰州生物制品研究所生产，低温冷藏的条件下（ $-4^{\circ}\text{C}\sim -20^{\circ}\text{C}$ ）保存。使用时将其100 U溶解于0.9%生理盐水2 mL（浓度为50 U/mL），溶解后立即使用。注射时以手法触摸腓肠肌，以较为异常僵硬、隆起的肌肉为注射位点，龙胆紫标记。患儿取俯卧位，常规消毒注射部位的皮肤后注射针刺入肌肉肌腹，回抽无血后将药物注入；选择3~4个注射位点，每个位点注射量 ≤ 0.5 mL；给予BTX-A的治疗剂量为A1、B1组6 U/kg、A2、B2组3 U/kg，每次总量 ≤ 200 U。

1.3.2 康复训练 注射后24 h内禁止下地行走及任何康复治疗，避免药物扩散；24 h后进行功能训练、推拿、关节松动、减重支持系统训练等康复治疗，每日1次，共2个月，2个月后培训和指导家长进行家庭康复。

1.4 疗效评定

注射前及注射后1、3、6、12个月采用改良的Ashworth痉挛评定量表评定腓肠肌的肌张力（0：无肌张力的增高；I：肌张力稍有增高，受累部位在关节活动范围内被动屈曲，或伸展时出现“卡住”和“突然释放”感，或在关节活动范围的最后出现最小的阻力；I⁺：肌张力增高，表现为轻微的卡住感，并且在剩余的关节活动范围内小于1/2关节活动度（range of motion, ROM）一直伴有最小的阻力；II：在大部分关节活动范围

内肌张力明显增高,但受累部位被动活动容易;Ⅲ:肌张力严重增高,被动活动困难;Ⅳ:受累部位僵直于屈曲或伸展位。为统计方便,将量表中等级评价的0、Ⅰ、Ⅰ⁺、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级分别定为1、2、3、4、5、6分。采用粗大运动评定量表(GMFM)评定下肢运动功能^[9]。

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内不同时间点比较采用单因素方差分析,不同时间点两两比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A组不同剂量BTX-A治疗前后Ashworth分级比较

A1与A2组治疗前Ashworth痉挛分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。A1组与A2组在治疗后1、3、6、12个月Ashworth分级差异也无统计学意义($P > 0.05$)。2组的组内比较显示,与治疗前相比,治疗后1、3、6个月Ashworth分级降低($P < 0.05$),其中以3个月时的分级最低,随后逐渐恢复,12个月时Ashworth分级与治疗前的差异无统计学意义。见表1。

2.2 B组不同剂量BTX-A治疗前后Ashworth分级比较

B1与B2组治疗前Ashworth痉挛分级比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。B1组Ashworth分级在治疗后1、3、6个月均低于B2组(均 $P < 0.05$),提示对于严重脑瘫患儿,大剂量BTX-A注射降低肌张力的作用较小剂量强。治疗后12月两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组的组内比较显示,与治疗前相比,治疗后1、3、6个月Ashworth分级降低($P < 0.05$),其中以3个月时的分级最低,随后逐渐恢复,12个月时Ashworth分级与治疗前的差异无统计学意义。见表2。

2.3 A组不同剂量BTX-A治疗前后GMFM评分变化

A1与A2组治疗前GMFM评分比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。在治疗后的1、3、6、12个月A1和A2组间比较,GMFM评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A1组治疗后1、3、6、12个月GMFM评分逐渐增高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但治疗后6个月与12个月的评分比较差异无统计学意义。A2组治疗后GMFM评分也逐渐增高,其中3、6、12个月评分明显高于治疗前($P < 0.05$),而6个月与12个月的评分比较差异无统计学意义。见表3。

表1 A组不同剂量BTX-A治疗前后Ashworth分级比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				F值	P值
			1月	3月	6月	12月		
A1	73	3.2 ± 0.6	2.1 ± 0.5 ^a	1.5 ± 0.4 ^{a,b}	1.7 ± 0.5 ^{a,b,c}	3.1 ± 0.5 ^{b,c,d}	178.76	<0.01
A2	74	3.2 ± 0.5	2.2 ± 0.5 ^a	1.6 ± 0.4 ^{a,b}	1.7 ± 0.5 ^{a,b}	3.1 ± 0.5 ^{b,c,d}	182.77	<0.01
t 值		0.218	1.305	0.438	0.346	0.638		
P 值		0.827	0.194	0.662	0.730	0.525		

注:a示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;b示与本组治疗后1个月比较, $P < 0.05$;c示与本组治疗后3个月比较, $P < 0.05$;d示与本组治疗后6个月比较, $P < 0.05$ 。

表2 B组不同剂量BTX-A治疗前后Ashworth分级比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				F值	P值
			1月	3月	6月	12月		
B1	55	5.3 ± 0.5	2.7 ± 0.5 ^a	2.2 ± 0.5 ^{a,b}	2.5 ± 0.5 ^{a,b,c}	5.1 ± 0.5 ^{b,c,d}	540.04	<0.01
B2	54	5.3 ± 0.6	3.5 ± 0.5 ^a	3.1 ± 0.5 ^{a,b}	3.2 ± 0.5 ^{a,b}	5.2 ± 0.5 ^{b,c,d}	238.83	<0.01
t 值		0.601	8.614	10.22	7.618	0.997		
P 值		0.549	<0.01	<0.01	<0.01	0.3211		

注:a示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;b示与本组治疗后1个月比较, $P < 0.05$;c示与本组治疗后3个月比较, $P < 0.05$;d示与本组治疗后6个月比较, $P < 0.05$ 。

表3 A组不同剂量BTX-A治疗前后GMFM评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				F值	P值
			1月	3月	6月	12月		
A1	73	46 ± 6	50 ± 6 ^a	54 ± 6 ^{a,b}	58 ± 6 ^{a,b,c}	60 ± 7 ^{a,b,c}	48.87	<0.01
A2	74	48 ± 7	50 ± 7	55 ± 6 ^{a,b}	60 ± 7 ^{a,b,c}	61 ± 6 ^{a,b,c}	50.89	<0.01
t值		1.028	0.416	0.435	1.173	1.118		
P值		0.306	0.678	0.664	0.243	0.265		

注: a示与本组治疗前比较, $P<0.05$; b示与本组治疗后1个月比较, $P<0.05$; c示与本组治疗后3个月比较, $P<0.05$ 。

2.4 B组不同剂量BTX-A治疗前后GMFM评分变化

治疗前B1与B2组GMFM评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在治疗后的1、3、6、12个月B1和B2组间比较, B1组GMFM评分均高于B2组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。B1与B2组在治疗后各时间点的GMFM评分均明显高于

治疗前 ($P<0.05$), 且随治疗时间延长逐渐增高。见表4。

2.5 注射BTX-A后的不良反应

最常见的不良反应为注射部位疼痛 (97.7%, 250/256), 其次为一过性肌肉无力 (82.0%, 210/256), 见表5。

表4 B组不同剂量BTX-A治疗前后GMFM评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				F值	P值
			1月	3月	6月	12月		
B1	55	33 ± 7	38 ± 7 ^a	43 ± 6 ^{a,b}	50 ± 7 ^{a,b,c}	54 ± 7 ^{a,b,c,d}	82.28	<0.01
B2	54	30 ± 6	34 ± 6 ^a	39 ± 6 ^{a,b}	42 ± 7 ^{a,b,c}	48 ± 7 ^{a,b,c,d}	53.78	<0.01
t值		1.548	3.084	2.855	5.484	4.982		
P值		0.125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注: a示与本组治疗前比较, $P<0.05$; b示与本组治疗后1个月比较, $P<0.05$; c示与本组治疗后3个月比较, $P<0.05$; d示与本组治疗后6个月比较, $P<0.05$ 。

表5 注射BTX-A后不良反应 (例)

不良反应	A1组	A2组	B1组	B2组	总计
注射部位疼痛	71	72	53	54	250
局部感染	0	1	0	0	1
过敏现象	1	0	0	0	1
一过性肌肉无力	57	64	42	47	210
过敏性休克	0	0	0	0	0

3 讨论

肌肉痉挛为上运动神经元损伤所致, 是脑性瘫痪的主要临床表现之一, 痉挛是造成脑瘫患儿运动发育迟缓、运动姿势异常的重要因素。而小腿三头肌痉挛所致的尖足是最常见的功能障碍, 严重影响了患儿的生存质量。肌肉痉挛的机制比较复杂, 包括肌梭运动过度、脊神经节段的异常兴奋、运动神经元活动增强。一般认为是由于中枢神经系统损伤后, 造成高位中枢对脊髓牵张反射的调控障碍或异常, 使牵张反射过强或过于敏

感^[10]。肌肉痉挛的主要治疗目的是保持肌肉长度, 维持肢体的正常位置, 防止发生继发性软组织挛缩。肌肉痉挛的处理比较复杂, 需要多学科综合治疗。

1992年BTX-A开始应用于脑性瘫痪的临床治疗。目前, 许多国家 (包括中国) 已经批准BTX-A用于脑性瘫痪的治疗。BTX-A是由厌氧肉毒梭状芽孢杆菌所产生的一种蛋白质, 具有嗜神经性, 可以抑制乙酰胆碱 (Ach) 的释放, 导致肌肉弛缓性麻痹^[11]。BTX-A经过肌肉注射给药后, 靶部位肌肉对随意运动兴奋和神经电刺激的兴奋性降低, 但这种改变不会引起真正意义上的肌纤维变性坏死、纤维化等病理变化。一次肌肉注射后, 靶肌肉的随意运动和肌张力多于3~6个月后恢复。所以BTX-A注射的最大价值在于提供了约半年左右的治疗时间窗, 为康复训练创造肌肉松弛、肌张力降低的有利条件, 使主动肌的痉挛状况得到缓解, 有利于加强对拮抗肌的功能训练, 从而改

善关节活动范围,提高运动功能和改善姿势异常。本研究随访1年发现肌肉注射BTX-A后3个月左右肌张力下降达高峰,6个月时已经有所恢复,1年左右基本恢复至注射前水平,提示注射BTX-A可在一定时间内对脑瘫患儿肌张力有改善作用。GMFM评分却随着治疗时间的延长逐渐增加,并没有因为肌张力的恢复而出现明显倒退,说明肌张力对运动能力的改善仅是影响因素之一,肌肉注射BTX-A后配合康复治疗运动功能可持续改善。

BTX-A至今没有公认的最佳用量、浓度标准。有些研究认为大剂量较小剂量更有效^[12],但亦有研究认为,大小剂量的效果差异并无显著性^[13]。本研究中,A1组与A2组在治疗后1、3、6、12个月Ashworth分级和GMFM评分比较差异均无统计学意义,提示对于病情较轻的脑瘫患儿,不同剂量注射BTX-A在降低肌张力和改善下肢运动的效果方面无明显差异。B1组Ashworth分级在治疗后1、3、6个月均低于B2组,GMFM评分均高于B2组,提示对于严重脑瘫患儿,大剂量BTX-A注射降低肌张力的作用较小剂量强,且改善下肢运动的作用效果强于小剂量BTX-A。因此,本研究提示,腓肠肌注射剂量的选择应考虑到肌张力的严重程度,病情相对较轻(肌张力1~2级)者采用大剂量注射无优势,建议选择小剂量注射,既可减少副作用的发生,也可减轻病人的经济负担;而对于病情相对较重(肌张力3~4级)的患儿,采用大剂量注射则可更大程度地降低肌张力,改善运动功能。

本研究病例注射BTX-A后的生命体征均平稳,无全身性或系统性副作用发生。最常见的不良反应为注射部位疼痛,除与局部软组织损伤有关外,与注射药液体积偏大、浓度过高也有关。因此应尽量减少针管移动以保护软组织,应用适当小体积、高浓度药液,副作用会相对减少。其次为一次性肌肉无力,大部分于1周左右恢复;最严重的不良反应为过敏性休克,注射前应详细询问病史,有过敏体质者避免应用。

虽然肌电图引导下的肌肉位点定位较为准确,但确定靶肌的位置要通过肌肉主动收缩或被动运动,6岁以下脑性瘫痪的儿童难以配合完成,并且为有创性操作,所需时间较长,不太适合临床应用,并且效果无明显优于采用反向徒手牵拉定位^[14];反向徒手牵拉便捷、患儿痛苦小,适用于浅表、

大块的肌肉。由于腓肠肌的位置表浅,肌肉解剖位置明显,痉挛后常明显异常隆起,触之僵硬,收缩状态更易于触摸,故临床易于定位,本研究采用徒手反向牵引法进行定位,易于操作,节省大量的时间,便于临床应用。

[参考文献]

- [1] 王雅洁,闫桂英,高宝勤,等. A型肉毒毒素治疗痉挛型脑性瘫痪下肢肌群的剂量-反应关系研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 247-248.
- [2] Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(1): 45-66.
- [3] Edgar TS. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review[J]. J Child Neurol, 2001, 16(1): 37-46.
- [4] Camargo CH, Teive HA, Zonta M, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2009, 67(1): 62-68.
- [5] Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y, et al. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2009, 52(3): 215-223.
- [6] Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(10): S59-S64.
- [7] 中华儿科杂志编辑委员会、中华医学会儿科学分会神经学组. 小儿脑性瘫痪的定义、诊断条件及分型[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(4): 262.
- [8] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity[J]. Phys Ther, 1987, 67(2): 206-207.
- [9] 史惟,王素娟,杨红,等. 中文版脑瘫儿童粗大运动功能分级系统的信度和效度研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(2): 122-129.
- [10] 刘青,曹建国,负国俊. 体外冲击波疗法在肌肉痉挛治疗中的应用[J]. 中国康复, 2014, 29(1): 65-67.
- [11] Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A[J]. Clin Dermatol, 2003, 21(6): 476-480.
- [12] Polak F, Morton R, Ward C, et al. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(8): 551-555.
- [13] Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(10): 666-675.
- [14] 蔡淑英,彭桂兰. 不同定位方式下肉毒素治疗儿童痉挛型脑瘫上肢功能的疗效[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(4): 150-151.

(本文编辑:王庆红)