

· 临床经验 ·

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

王雅洁, 闫桂英, 高宝勤, 杨伟力

(首都医科大学附属北京天坛医院儿科, 北京 100050)

[中图分类号] R748 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2007)03-0247-02

近年来,应用A型肉毒毒素(BTX-A)局部肌肉注射治疗痉挛性脑性瘫痪已被广泛接受,并取得了较好疗效,但目前尚无儿童最佳治疗剂量。本文通过前瞻性随机对照方法对此进行研究,报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

入选标准:2001年5月至2006年5月本院收治的痉挛型脑性瘫痪的患儿150例,男92例,女58例,年龄2~12岁,均符合左启华主编(2002)第2版小儿神经病学痉挛型脑性瘫痪诊断标准。排除标准: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、神经阻滞剂治疗者;③有发热、急性传染病者;④神经肌肉接头传递障碍性疾病;⑤心、肝、肾或血液系统严重功能障碍者;⑥正在使用氨基糖苷类抗生素者。随机分为3组,每组50人,给予不同剂量注射用A型肉毒毒素,并给予康复功能锻炼。注射用A型肉毒毒素(BTX-A)由兰州生物制品研究所提供,100 U/支,生产批号为国药准字S10970037。第1组(低剂量组)剂量为每次2 U/kg;第2组(中等剂量组)剂量为每次3 U/kg;第3组(高剂量组)剂量为每次4 U/kg,最高剂量为每次200 U。

1.2 注射靶肌肉及注射位点

根据肌肉痉挛情况结合肌电图确定靶肌肉。本文所选靶肌肉为腓肠肌、比目鱼肌、胫骨后肌、大收肌、内收肌、长收肌、短收肌。每块痉挛肌肉选择3~5个注射位点。

1.3 疗效及副作用评价

治疗前及治疗后4周,采用改良阿氏肌张力评

价值量表(MAS)、PRS量表评定运动功能^[1,2]。按改良阿氏评价量表将肌张力依次分为0~4级。PRS量表分为步态(足尖着地、偶尔足跟着地、正常)、足后跟(内翻足、外翻足、偶尔放平、放平)、膝部(反屈角>15°、6~15°、1~5°、正常)、关节弯曲(>20°、5~15°、<5°、无弯曲)、步行速度(慢、慢~快)、马蹄足等6项指标。评价由两名神经专科医生进行。对病人副作用随访3个月,方式为门诊、通信或电话随访。

1.4 统计学方法

应用SPSS10.0软件,分别对治疗前后肌张力、PRS分数进行单因素多组的方差分析,均数间两两比较采用Student-Newman-Keuls检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性意义。副作用发生率比较应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效

3组病例在治疗后肌张力均有一定程度下降,步态改善,关节运动范围增大,运动功能明显提高。经统计学处理,3组间治疗前后肌张力、PRS分值分别比较,均 $P < 0.01$,表明低剂量组、中剂量组、高剂量组之间的差异在统计学上具有非常显著性。对肌张力、PRS分值分别进行两两比较,均 $P < 0.01$,表明3组之间两两比较差异具有显著性。结果见表1。

2.2 副作用

23例(15%)发生副作用,其中注射部位酸胀、疼痛21例(14%)、注射侧肢体无力1例(占0.5%),步态不稳1例(占0.5%),未经特殊治疗,1~2周内自行缓解,无全身副作用发生。见表2。

[收稿日期]2006-09-30;[修回日期]2006-11-14

[作者简介]王雅洁,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿神经内科专业。

表1 治疗前后肌张力、PRS 分值单因素
多组方差检验

分组	肌张力	PRS
低剂量组		
治疗前	2.44 ± 0.90	5.80 ± 2.34
治疗后	1.54 ± 0.76	8.02 ± 2.47
中剂量组		
治疗前	2.50 ± 0.89	5.64 ± 2.12
治疗后	1.21 ± 0.59	8.80 ± 2.14
高剂量组		
治疗前	2.57 ± 0.85	5.36 ± 1.80
治疗后	1.01 ± 0.34	9.28 ± 1.91
F	13.31	29.16
P	<0.01	<0.01

表2 治疗后3组产生的副作用比较 (例)

	n	有副作用	无副作用
低剂量组	50	5	45
中剂量组	50	8	42
高剂量组	50	10	40

3 讨论

BTX-A 作用于运动神经末梢突触前膜,抑制乙酰胆碱释放,导致神经肌肉传导障碍,使肌肉化学性失神经,从而降低肌肉痉挛程度。一定范围内,治疗效果呈剂量依赖性,适当增加药物剂量可提高疗效,表现出剂量依赖性的化学失神经作用^[3]。使用过高剂量,BTX-A 占用突触前膜的相应受体,部分药液在局部代谢、变性或向周围扩散,继发的副反应则会相对增加,甚至导致临近肌肉无力等副作用,使用大剂量还可导致抗体产生的几率增高,当重复注射时药物疗效减低或无反应,形成机体的耐药性而影响疗效。而小剂量、多次重复注射也会导致抗体产生的几率增加,毒素的原发无反应可能与首次注射剂量不足有关,故确定合适的剂量较为重要。一次足量注射可以很快减轻或消除肌肉痉挛,矫正姿势异常,改善运动功能。而不适当的少量多次注射则达不到应有的治疗效果,并致使以后的注射治疗失效^[4~6]。

最佳治疗剂量是使靶肌肉受体处于饱和状态,而药液向临近肌肉扩散程度最小、副作用较小的剂量。剂量与注射部位神经分布、终板密度、肌肉体积与生理功能、局部解剖、毒素的稀释度以及注射位点有关。BTX-A 至今没有统一的用量、浓度标准。Koman^[8]研究表明高于8 U/kg,副反应明显增加。本研究表明,与另两组低剂量肉毒毒素治疗相比,每次4 U/kg的剂量治疗效果更佳,故我们认为在一定范围内适当增加注射剂量可提高疗效。建议下列情

况适当增加剂量:①靶肌肉痉挛程度重;②靶肌肉数量多、体积大,承担重要的生理功能;③大年龄儿童。此外,要综合评价患者运动功能。痉挛状态、肌力、感觉及共济能力等,均影响患者的运动功能,所以必须确立每个病人的治疗目标,强调个体化原则进行治疗,忌盲目增加剂量。严重的痉挛,多数情况下需要多次、重复注射,及外科、康复等多学科的长期综合治疗^[7~9]。

在3组病人的治疗中,副作用均表现出发生率低,轻微、暂时、可逆性的特点。3组副作用发生率间无明显差别,提示局部肌肉注射BTX-A 4 U/kg剂量时,在显著提高疗效的同时,副作用并未相应增加,该治疗剂量较为安全。熟悉肌肉解剖位置,必要时小肌肉及深部肌肉可辅以B超或肌电图引导,注射过程中尽量减少渗漏。个别效果差者可改用B型或F型肉毒毒素治疗。氨基糖苷类抗生素能够加强肉毒毒素的作用,注射时禁用该类抗生素。发热者慎用,有心、肝、肺疾患以及血液疾病者慎用。此外,需注意治疗剂量的BTX-A 可导致轻微的全身性神经肌肉接头传递障碍,出现远隔效应,诸如远端肌肉无力等,本研究病例未出现该副作用。

[参 考 文 献]

- [1] Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity[J]. Neurology, 1995, 45(4): 712-717.
- [2] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation[J]. J Pediatr Orthop, 1993, 13(4):489-495.
- [3] Graham HK. Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes[J]. J Pediatr, 2000, 137(3):300-303.
- [4] 汤晓芙,万新华. 神经科临床应用肉毒毒素注射治疗应注意的问题[J]. 中华神经科杂志, 2001;34(2):68-69.
- [5] Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity[J]. J Child Neurol, 2006, 21(3):189-192.
- [6] Carruthers A, Carruthers J. Prospective, double-blind, randomized, parallel-group, dose-ranging study of botulinum toxin type A in men with glabellar rhytids[J]. Dermatol Surg, 2005, 31(10): 1297-1303.
- [7] Satila H, Kotamaki A, Koivikko M, Autti-Ramo I. Low- and high-dose botulinum toxin A treatment: a retrospective analysis[J]. Pediatr Neurol, 2006, 34(4):285-290.
- [8] Koman LA, Mooney III JF, Smith B. Neuromuscular blockade in the management of cerebral palsy[J]. J Child Neurol, 1996, 11(1):S23-28.
- [9] Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(10 suppl 1):S59-64.

(本文编辑:吉耕中)