

• 临床研究 •

A 型肉毒毒素缓解脑瘫儿童小腿三头肌痉挛最佳剂量研究

刘建军,纪树荣,胡莹媛,吴卫红,李燕春,陆华宝,张雁

[摘要] 目的 确定治疗脑瘫痉挛的理想 A 型肉毒毒素(BTX-A)剂量计算公式中的系数。方法 将 58 例脑瘫患儿(男性 38 例,女性 20 例,年龄 27~144 个月,平均 59.3 ± 24.6 个月)按剂量系数分为 A、B、C、D、E 五组,给予不同剂量的 BTX-A 治疗。结果 从运动功能改善的角度考虑,D 组的 BTX-A 剂量比较适合;从疗效持续时间的角度考虑,C 组的 BTX-A 剂量比较适合,理想的系数应为 1.8。结论 小腿三头肌初次 BTX-A 理想剂量的计算公式应为:剂量(IU) = $(1 + 1.8 \times \text{MAS 评分}) \times \text{体重(kg)}$ 。

[关键词] 脑性瘫痪;痉挛;A 型肉毒毒素;神经阻滞;剂量

Optimal Dose of Botulinum Toxin A to Release Spasticity of Triceps Surae in Children with Cerebral Palsy LIU Jian-jun, JI Shu-rong, HU Ying-yuan, et al. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

Abstract: **Objective** To determine the coefficient in the formula of the optimal dose of botulinum toxin A (BTX-A) to treat spastic cerebral palsy (CP). **Methods** 58 CP children (male 38, female 20, mean age 59.3 ± 24.6 months, range 27 to 144 months) were divided into A, B, C, D and E five groups according to used coefficient and treated by BTX-A with different doses to release the spasticity. **Results** According to the improvement of motor function, the BTX-A dose of the group D was optimal. According to the effective endurance, the BTX-A dose of the group C was optimal. The optimal coefficient was 1.8. **Conclusion** The formula of the optimal BTX-A dose injected in triceps surae is dose = $(1 + 1.8 \times \text{MAS score}) \times \text{body weight}$.

Key words: cerebral palsy; spasm; botulinum toxin A (BTX-A); nerve block; dose

[中图分类号] R742.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)12-1173-04

[本文著录格式] 刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. A 型肉毒毒素缓解脑瘫儿童小腿三头肌痉挛最佳剂量研究[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(12):1173-1176.

笔者前期的研究显示,A 型肉毒毒素(botulinum toxin A,BTX-A)治疗脑瘫痉挛的理想剂量与术前改良 Ashworth 量表(Modified Ashworth Scale,MAS)评分存在线性正相关^[1],BTX-A 理想剂量的初步计算公式为剂量 = $(1 + \text{系数} \times \text{MAS 评分}) \times \text{体重}$ 。本研究旨在确定公式中的系数。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 1 月~2006 年 3 月接受小腿三头肌 BTX-A 治疗的脑瘫患儿 58 例,其中门诊患儿 43 例,住院患儿 15 例;男性 38 例,女性 20 例;年龄 27~144 个月,平均(59.9 ± 24.6)个月;双瘫 33 例、偏瘫 12 例、双重性偏瘫 5 例、截瘫 4 例、单瘫 2 例、四肢瘫 2 例。58 例患儿均为第一次接受 BTX-A 治疗,诊断及临床分型符合第一届全国小儿脑瘫座谈会标准。按照 BTX-A 注射剂量系数将患儿分为 A、B、C、D、E 共五组:①A 组:12 例, $1.5 \geq \text{系数} < 1.6$;②B 组:12 例, $1.6 \geq \text{系数} < 1.7$;③C 组:11 例, $1.7 \geq \text{系数} < 1.8$;④D 组:14 例, $1.8 \geq \text{系数} < 1.9$;⑤E 组:9 例, $1.9 \geq \text{系数} \leq 2.0$ 。5 组患儿的年龄、体重、MAS 评分、医师量化评分量表(Physicians Rating Scale,PRS)评分的差异无

显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 药物和仪器用品 BTX-A 为兰州生物制品研究所生产的干粉制剂,每支含 BTX-A 100 IU,-5℃~-20℃避光保存,使用前用生理盐水稀释为 50 IU/ml 的溶液,立即使用。

电刺激器:选用上海华谊电子仪器厂生产的 G6805-2A 型治疗仪,采用连续波,脉冲频率 2.667~83.333 Hz,电流强度 0~6 mA,电压 6 V,带有导线和片状表面电极。

导线:由中国康复研究中心设备科研制,分为黑、红两根,在电刺激器的导线上加长而成,总长度 220 cm,一端连接电刺激器输出孔,另一端分别连接两片表面电极。黑色导线连接表面电极阳极,红色导线连接表面电极阴极,在黑色导线的中段暴露一段长约 1 cm 的导线,以便于连接一次性神经阻滞绝缘注射针的导线。

导电膏:选用美国 Weaver 公司生产的 OMNI 导电膏,该导电膏原本在做脑电图和肌电图检查时应用,在本实验中用于选择注射点时降低皮肤电阻。

一次性神经阻滞绝缘注射针(简称绝缘针):由日本 TOP 株式会社制造,重量 23 g,长 50 mm,针体内外表面喷涂有绝缘材料特富龙(Teflon,聚四氟乙烯),只有针尖的斜面是裸露的,经环氧乙烷气体消毒处理。针体连接有导线和注射导管,导线的另一端连接导电的小夹子,注射导管的另一端可连接注射器针管,当绝

作者单位:1. 首都医科大学康复医学院,北京市 100068;2. 中国康复研究中心北京博爱医院,北京市 100068。作者简介:刘建军(1969-),男,北京市人,博士研究生,主要研究方向:儿童脑瘫、脑外伤、脑炎后遗症的康复治疗。

缘针刺入机体时,只有针尖部分是导电的。

注射器:采用上海康德莱企业发展集团有限公司生产的一次性无菌注射器。稀释药物时,应用 2 ml 注射器,最小刻度为 0.1 ml。注射药物时,应用 1 ml 注射器,最小刻度为 0.01 ml。

安尔碘:上海利康消毒高科技有限公司生产,含有碘 0.2%、醋酸氯己定 0.45%、乙醇 65%。

其他用品:包括记号笔、生理盐水(10 ml/支)、医用手套、无菌孔巾、无菌棉签、无菌纱布、医用胶布、肾上腺素等。

1.3 操作方法

1.3.1 定位 根据解剖位置,大致确定所选肌肉的肌腹在体表的投影区,把刺激器的阴极用胶布固定于拮抗肌的体表。固定前在体表皮肤处涂上导电膏。

腓肠肌、比目鱼肌的肌腹在体表的投影区在小腿后上 2/3 处,阴极固定于胫前肌体表。

将电刺激器的脉冲频率设定为 3 Hz,电流强度设定为 3 mA。在体表投影区的皮肤处涂导电膏,用阳极在投影区内反复寻找,同时不断调节电流强度,直至找到用最小刺激电流能引起相应肌肉最大收缩的位置^[2],即为注射标记点,用记号笔做标记。

1.3.2 注射 从冰箱冷冻室中取出 BTX-A 干粉制剂,用生理盐水稀释为 50 IU/ml 浓度的溶液 2 ml,抽 1 ml 药液于 2 ml 一次性注射器内备用。抽取溶液时,避免反复抽吸和震荡摇动,以免产生过多气泡,因为空气液体界面的气泡能引起 BTX-A 结构伸展和形状改变,导致药效降低。同时准备肾上腺素,以备急救用。

用安尔碘常规消毒标记点周围皮肤 2 遍,直径 10~15 cm,戴手套,铺孔巾。在助手帮助下取出绝缘针,针体部分保持无菌状态。助手将绝缘针导线的小夹子夹在黑色导线中段暴露的导线上,使绝缘针的针尖斜面成为阳极;拔掉备用的 1 ml 一次性注射器的针头(注射器内已经装有 BTX-A 溶液),将绝缘针的导管连接于注射器的针管上。将刺激器的电流强度调至 0.5 mA,脉冲频率不变。从标记点附近皮肤处刺入到肌腹内,调节进针的深度和角度,同时调节电流强度,当用 <0.2 mA 的电流能引起肌肉收缩时,即可由助手注入药物。

注射点的数目根据患儿年龄确定,6 岁以下为 4 个注射点,≥6 岁为 6 个注射点。每次注射 BTX-A 的剂量 45~170 IU,平均(59.3±24.6)IU/次。每公斤体重的剂量为 4~6.82 IU/kg,平均(5.21±0.87)IU/kg。

注射完毕后,用创可贴包扎,嘱家长术后 24 h 后方可揭掉;注射点处禁止沾水,3 d 内不要洗澡,不要做水疗。

1.4 评价方法 在阻滞术前,评价所阻滞肌肉的肌张力和运动功能情况。痉挛评定采用 MAS 量表。运动功能评定采用 PRS 量表^[3,4],具体内容见表 1。

表 1 PRS 量表

动力功能性活动度	分数
1. 关节屈曲(髋、膝、踝)	
重度:>20°	0
中度:5°~20°	1
轻度:<5°	2
正常	3
2. 马蹄足	
持续性(结构固定)	0
持续性(功能性固定)	1
足跟偶尔着地	2
足跟着地	3
3. 足后部	
足内翻	0
足外翻	1
偶尔放平	2
完全放平	3
4. 膝	
膝反张>5°	0
膝反张 0°~5°	1
正常	2
5. 步行速度	
慢	0
快慢均可	1
6. 步态	
尖足	0
偶尔足跟到足趾	1
足跟到足趾	2

患儿在阻滞术后 14~21 d 复查,详细评定 1 次。如为门诊患儿,可电话联系,每周询问记录 1 次。家长认为疗效消失后,再次来院复查,详细评定 1 次。

将 MAS 评级转化为评分:1 级为 1 分;1⁺级为 1.5 分;2 级为 2 分;3 级为 3 分;4 级为 4 分。疗效持续时间终止以 MAS 评分恢复到术前水平为准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件对数据进行统计学分析。

2 结果

2.1 疗效 BTX-A 治疗后,58 例患儿的 MAS 评分下降,PRS 评分提高,疗效持续时间 15~26 周,平均(21.5±2.9)周;PRS 评分提高幅度 5 组间的差异有非常高度显著性意义($F=17.508, P<0.001$),5 组间的疗效持续时间差异亦有非常高度显著性意义($F=11.870, P<0.001$),见表 2~表 5。

2.2 副作用 58 例患儿有 8 例出现副作用,其中 A 组 1 例、B 组 1 例、C 组 1 例、D 组 2 例、E 组 3 例(有随着系数的增加,副作用的发生增多的趋势),临床表现为术后无力易摔跤 4 例、皮疹 2 例、上感样症状 1 例、注射点疼痛 1 例,均未做特殊处理,自行缓解。

3 讨论

表 2 5 组患儿的 PRS 评分提高情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PRS 提高分
A 组	12	2.25 ± 0.965
B 组	12	2.42 ± 0.669
C 组	11	2.73 ± 0.647
D 组	14	4.36 ± 1.082
E 组	9	4.33 ± 0.707
合计	58	3.21 ± 1.253

表 3 5 组患儿 PRS 评分提高情况的两两比较

(I) 分组 (J) 分组		平均差 (I-J)	标准误	P	95 % CI	
					下限	上限
A 组	B 组	-0.17	0.348	0.634	-0.87	0.53
	C 组	-0.48	0.356	0.186	-1.19	0.24
	D 组	-02.11	0.336	0.000	-2.78	-1.43
	E 组	-2.08	0.376	0.000	-2.84	-1.33
B 组	A 组	0.17	0.348	0.634	-0.53	0.87
	C 组	-0.31	0.356	0.387	-1.02	0.40
	D 组	-1.94	0.336	0.000	-2.61	-1.27
	E 组	-1.92	0.376	0.000	-2.67	-1.16
C 组	A 组	0.48	0.356	0.186	-0.24	1.19
	B 组	0.31	0.356	0.387	-0.40	1.02
	D 组	-1.63	0.344	0.000	-2.32	-0.94
	E 组	-1.61	0.383	0.000	-2.38	-0.84
D 组	A 组	2.11	0.336	0.000	1.43	2.78
	B 组	1.94	0.336	0.000	1.27	2.61
	C 组	1.63	0.344	0.000	0.94	2.32
	E 组	0.02	0.364	0.948	-0.71	0.75
E 组	A 组	2.08	0.376	0.000	1.33	2.84
	B 组	1.92	0.376	0.000	1.16	2.67
	C 组	1.61	0.383	0.000	0.84	2.38
	D 组	-0.02	0.364	0.948	-0.75	0.71

注: A 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); B 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); C 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); A、B、C 三组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$); D、E 两组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 4 5 组患儿的疗效持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗效持续时间(周)
A 组	12	18.75 ± 3.251
B 组	12	19.67 ± 1.371
C 组	11	22.45 ± 2.505
D 组	14	23.29 ± 1.858
E 组	9	23.67 ± 1.118
合计	58	21.50 ± 2.909

3.1 BTX-A 的疗效 BTX-A 的疗效已经被前人多次证实^[5-8],确实有缓解脑瘫儿童痉挛的作用,BTX-A 注射结合康复训练可提高脑瘫儿童的康复疗效^[9,10]。所以本研究的重点是观察疗效持续时间和功能改善情况。

应用 BTX-A 缓解下肢肌肉痉挛的研究多以小腿三头肌为对象,因缓解小腿三头肌痉挛可纠正尖足、足内翻,提高步速,改善步态^[11,12],还可纠正因小腿三头肌痉挛引起的膝关节反张、髋关节屈曲等异常姿势^[13]。此类研究的疗效评定中多含有 PRS 这一重要指标,目的是更好地观察注射 BTX-A 后的功能改善情

况,因为降低肌张力并不是康复的目的,注射 BTX-A 的最终目的是为了提高功能。BTX-A 注射后,多数患儿会继续康复训练,这有可能成为 PRS 评分提高的混杂因素。所以,PRS 的评定时间不能距离注射 BTX-A 太久,而 2~3 周的康复训练不会明显提高患儿的运动功能,因此本研究定为 BTX-A 注射后 14~21 d 进行复查。

表 5 5 组患儿的疗效持续时间两两比较

(I) 分组 (J) 分组		平均差 (I-J)	标准误	P	95 % CI	
					下限	上限
A 组	B 组	-0.92	0.895	0.310	-2.71	0.88
	C 组	-3.70	0.915	0.000	-5.54	-1.87
	D 组	-4.54	0.862	0.000	-6.26	-2.81
	E 组	-4.92	0.966	0.000	-6.85	-2.98
B 组	A 组	0.92	0.895	0.310	-0.88	2.71
	C 组	-2.79	0.915	0.004	-4.62	-0.95
	D 组	-3.62	0.862	0.000	-5.35	-1.89
	E 组	-4.00	0.966	0.000	-5.94	-2.06
C 组	A 组	3.70	0.915	0.000	1.87	5.54
	B 组	2.79	0.915	0.004	0.95	4.62
	D 组	-0.83	0.883	0.351	-2.60	0.94
	E 组	-1.21	0.985	0.224	-3.19	0.76
D 组	A 组	4.54	0.862	0.000	2.81	6.26
	B 组	3.62	0.862	0.000	1.89	5.35
	C 组	0.83	0.883	0.351	-0.94	2.60
	E 组	-0.38	0.936	0.686	-2.26	1.50
E 组	A 组	4.92	0.966	0.000	2.98	6.85
	B 组	4.00	0.966	0.000	2.06	5.94
	C 组	1.21	0.985	0.224	-0.76	3.19
	D 组	0.38	0.936	0.686	-1.50	2.26

注: A 组与 C、D、E 三组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); B 组与 C 组之间的差异有非常显著性意义($P < 0.01$),与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); A 组与 B 组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$); C、D、E 三组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$)。

临床康复实践证实,注射 BTX-A 后的效果并不是肌张力越低越好,肌张力过低反而会影响患儿的功能,而适当保留一定的痉挛程度有利于功能的提高。

3.2 BTX-A 注射剂量与下肢功能提高的关系 PRS 是评价下肢功能比较客观的方法,是国外公认的。本研究为了保持齐同性,58 例患儿均为第一次注射 BTX-A,均注射于小腿三头肌。统计学分析显示,随着计算公式中系数的增大,患儿的 PRS 提高分数有增加的趋势。A 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); B 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); C 组与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$); A、B、C 三组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$); D、E 两组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$)。即当注射剂量的系数为 1.5~1.8 时,下肢运动功能提高的差异无显著性意义;系数为 1.8~2.0 时,下肢运动功能提高的差异亦无显著性意义。下肢运动功能随着系数的增加而提高,当系数达到 1.8~1.9(D 组)后,PRS

的提高分数不再增加。

因此,从运动功能改善的角度考虑,D 组的 BTX-A 注射剂量比较适合,即理想系数应为 1.8~1.9。

3.3 不同剂量的疗效持续时间 BTX-A 的疗效持续时间是重要的疗效指标。BTX-A 注射后,靶肌的肌张力降低,为患儿在解除痉挛的基础上进行康复训练提供了时间。患儿可以在缓解痉挛的基础上进行康复训练,学习正确的运动姿势和正确的动作,在大脑中形成正确的运动模式,大运动得到发育。这样,当 BTX-A 的疗效消失时,患儿已经掌握了正确的运动模式,运动能力不会倒退。

BTX-A 的疗效持续时间取决于 BTX-A 对神经末梢的阻滞程度,与剂量有密切关系,但这种关系不是线性的^[14]。

本研究结果显示,随着计算公式中系数的增大,患儿的疗效持续时间有延长的趋势;A 组与 C、D、E 三组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$);B 组与 C 组之间的差异有非常显著性意义($P < 0.01$),与 D、E 两组之间的差异有非常高度显著性意义($P < 0.001$);A 组与 B 组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$);C、D、E 三组之间的差异无显著性意义($P > 0.05$)。即当注射剂量的系数为 1.5~1.7 时,BTX-A 的疗效持续时间的差异无显著性意义;系数为 1.7~2.0 时,BTX-A 的疗效持续时间的差异亦无显著性意义。虽然疗效持续时间随着系数的增加而延长,但系数达 1.7~1.8(C 组)后,疗效持续时间不再延长。

因此,从疗效持续时间的角度考虑,C 组的 BTX-A 注射剂量比较适合,即理想系数应为 1.7~1.8。

3.4 BTX-A 理想剂量的计算公式 在 BTX-A 的临床应用中,确定剂量非常重要。如果 BTX-A 剂量偏小,疗效持续时间较短,功能提高幅度不大;随着剂量增加,疗效持续时间和功能提高幅度都会相应提高。但如果 BTX-A 偏大,疗效持续时间不会相应延长,运动功能也不会继续提高,反而造成浪费,并且副作用发生的几率会增加^[15]。本研究结果显示,随着系数的增加,副作用的发生有增多的趋势,尽管这一趋势无统计学意义。

从运动功能改善的角度考虑,理想系数应为 1.8~1.9;从疗效持续时间的角度考虑,理想系数应为 1.7~1.8。虽然两种方式确定的系数不一致,但很接近。我们认为,系数为 1.8 的 BTX-A 剂量比较适合,理想系数应为 1.8。

根据以上分析,小腿三头肌初次 BTX-A 理想剂量的计算公式应为:剂量(IU) = (1 + 1.8 × MAS 评分) × 体重(kg)。

[参考文献]

- [1] 刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. A 型肉毒毒素缓解脑瘫痉挛的适宜剂量与相关因素的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2008,14(4):358—360.
- [2] 刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. 肌电定位注射 A 型肉毒毒素治疗脑瘫的电流相关性分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006,12(11):990—991.
- [3] Koman LA, Mooney JF, Mulvaney T, et al. Management of cerebral palsy with botulinum toxin A: preliminary investigation[J]. J Pediatr Orthop, 1993:489—495.
- [4] Koman LA, Mooney JF, Mulvaney T, et al. Further evaluation of botulinum A (Botox in the management of cerebral palsy) [J]. Dev Med Child Neurol, 1993,69:29.
- [5] Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Dev Med Child Neurol, 2006,48(1):10—13.
- [6] Baker R, Jasinski M, Maciag T, 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.
- [7] 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.
- [8] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Pediatr Orthop, 2000,20(1):108—115.
- [9] 高宝勤,赵性泉,谢建雷,等. 康复治疗联合 A 型肉毒毒素局部注射治疗痉挛型脑性瘫痪的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2006,12(2):101—102.
- [10] 王作军,闫文强,彭力,等. 肉毒毒素结合康复训练治疗痉挛型脑瘫[J]. 中国康复, 2007,22(5):336—337.
- [11] Falso M, Fiaschi A, Manganotti P. Pedobarometric evaluation of equinus foot disorder after injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy: a pilot study[J]. Dev Med Child Neurol, 2005,47(6):396—402.
- [12] Papadonikolakis AS, Vekris MD, Korompilias AV, et al. Botulinum A toxin for treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: gait analysis in 49 patients[J]. Acta Orthop Scand, 2003,74(6):749—755.
- [13] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin: Report of a preliminary, randomized, double-blind trial[J]. J Pediatr Orthop, 1994,14:299—303.
- [14] 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.
- [15] Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Poo P, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity[J]. Dev Med Child Neurol, 2001,43(4):234—238.

(收稿日期:2007-07-19 修回日期:2007-12-19)