

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

刘建军, 纪树荣, 胡莹媛, 吴卫红, 李燕春, 陆华宝, 张雁

[摘要] 目的 探讨 A 型肉毒毒素(BTX-A)缓解脑瘫痉挛的适宜剂量与程度及与其他因素的关系。方法 对 39 例脑瘫患儿采用 BTX-A 局部注射缓解痉挛。结果 23 例患儿治疗后效果良好, 其中男性 15 例、女性 8 例, 年龄 33~145 个月, 平均(60.7±26.9)个月。BTX-A 的适宜剂量与患儿的性别、年龄、体重、诊断分型、粗大运动功能分级(GMFCS)、致病因素、注射点数目无相关性, 与术前改良 Ashworth 量表(MAS)评分呈线性正相关。结论 BTX-A 可缓解脑瘫患儿的痉挛, 注射剂量与 MAS 评分呈正相关。

[关键词] 脑性瘫痪; 痉挛; A 型肉毒毒素; 神经阻滞; 剂量

Suitable Dose and Correlation Factors in Treatment of Spastic Cerebral Palsy by Botulinum Toxin A Block 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 investigate the optimal dose of botulinum toxin A (BTX-A) for releasing spasticity of cerebral palsy (CP) and related factors. **Methods** 39 children with CP was treated by BTX-A injected in local muscles to release the spasticity. **Results** After treatment, 23 children had good curative effect. In them, 15 cases were male, 8 cases were female, the mean age was 60.7±26.9 months (range 33 to 145 months). There was no correlation between the optimal unit dose of BTX-A and those including sex, age, body weight, diagnosis type, degree of Gross Motor Function Classification System (GMFCS), etiological factor and the injections. There was a linear positive correlation between the optimal unit dose of BTX-A and the score of Modified Ashworth Scale (MAS). **Conclusion** BTX-A can release the spasticity of CP children, the injecting dose is correlated with MAS score.

Key words: cerebral palsy; spasticity; botulinum toxin A; nerve block; dose

[中图分类号] R742.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)04-0358-03

[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.

A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)可以有效缓解脑瘫儿童的肌肉痉挛, 但文献报道的注射剂量差异很大。以小腿三头肌为例, 报道的最大剂量达 9 IU/kg, 而最小剂量仅 0.5 IU/kg。肉毒毒素是已知最毒的毒素, 注射剂量太小无治疗效果, 剂量过大则易中毒, 故注射剂量的难以确定妨碍了此疗法的临床应用。

本研究旨在设计出一个合理的脑瘫患儿 BTX-A 剂量计算公式, 以方便临床应用 BTX-A 缓解脑瘫痉挛。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。2003 年 6 月~2004 年 12 月, 共有 39 例在本院进行治疗的脑瘫患儿接受了小腿三头肌 BTX-A 注射治疗(均为第一次接受 BTX-A 治疗), 其中 23 例效果良好, 即痉挛评分下降 1.5 分以上, 下肢运动功能提高分数 ≥9 分, 疗效持续时间 ≥22 周, 且无明显的副作用。

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。

在 23 例患儿中, 门诊患儿 17 例、住院患儿 6 例; 男性 15 例、女性 8 例; 年龄 33~145 个月, 平均(60.7±26.9)个月; 依据第一届全国小儿脑瘫座谈会制定的脑瘫诊断与分型标准^[1], 双瘫 8 例、偏瘫 6 例、双重性偏瘫 5 例、截瘫 2 例、单瘫 1 例、四肢瘫 1 例; 按粗大运动功能分级系统(Gross Motor Function Classification System, GMFCS)标准^[2], GMFCS 一级 7 例、GMFCS 二级 16 例。

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, 使用前用生理盐水稀释后立即使用。

电刺激器选用上海华谊电子仪器厂生产的 G6805-2A 型治疗仪(带有导线和片状表面电极), 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。

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。黑色导线连接阳性表面电极, 红色导线连接阴性表面电极, 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。

导电膏为美国 Weaver 公司产品 (OMNI 导电膏), 原本用于脑电图和肌电图检查, 在本研究中用于降低注射点皮肤电阻。

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, 针体内外表面喷涂有绝缘材料特富龙 (Teflon, 聚四氟乙烯), 只有针尖的斜面是暴露导电的, 重 23 g, 长 50 mm, 经环氧乙烷气体消毒处理。针体连接有导线和注射导管, 导线的另一端连接有导电的小夹子, 注射导管的另一端可连接注射器的针管, 当绝缘针刺入身体时, 只有针尖部分是导电的。

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面上 2/3 处, 阴极固定于胫前肌的体表。

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上导电膏, 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, 即为注射点, 用棉签沾龙胆紫做标记。

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 2 ml (50 IU/ml), 抽于 2.5 ml 的一次性注射器内备用。同时准备肾上腺素, 以备急救用。

用碘酒、酒精常规消毒标记点周围皮肤, 铺孔巾, 戴手套。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 2.5 ml 一次性注射器的针头 (注射器内已装有 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 (在所需电流强度较小的部位注射^[31]), 当用 0.2 mA 以下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 岁为 4 个注射点, ≥6 岁为 6 个注射点。每次注射的 BTX-A 剂量在 50~190 IU 之间, 平均 (103.7 ± 38.4) IU/次。按体重计算为 3.57~8.18 IU/kg, 平均 (5.48 ± 1.45) IU/kg。

注射完毕后, 用无菌棉签压迫止血, 再用无菌纱布包扎。嘱家长注射点处禁止沾水, 3 d 之内不要洗澡、水疗。

1.4 评价方法 在注射前, 评价所阻滞肌肉的肌张力和运动功能情况。

1.4.1 痉挛评定 采用改良 Ashworth 量表 (Modified Ashworth Scale, MAS)。

1.4.2 功能评定 GMFM 的评测内容: 设计 16 个下肢运动功能评价项目, 包括: 向前走 10 步; 向前走 10 步, 停步, 转身回来; 向后退着走 10 步; 沿着 2 cm 宽的直线向前走 10 步; 跨过膝盖高的横杆; 跑 15 步, 停步, 回来; 右脚踢球; 左脚踢球; 双脚跳 30 cm 高; 双脚跳 30 cm 远; 在 1 个直径 24 英寸 (61 cm) 的圈内右足单脚跳 10 次; 在 1 个直径 24 英寸 (61 cm) 的圈内左足单脚跳 10 次; 扶住一侧栏杆上楼梯 (4 级), 左右脚轮流上; 扶住一侧栏杆下楼梯 (4 级), 左右脚轮流下; 交替步上楼梯 (4 级); 交替步下楼梯 (4 级)。评分标准为: ① 0 分: 不能进行; ② 1 分: 少量完成 (<10% 任务); ③ 2 分: 部分完成 (完成 10%~99% 任务); ④ 3 分: 全部完成。16 个项目满分为 48 分。

1.4.3 疗效判定 阻滞术后 7 d 内, 每天在固定时间分别评价所阻滞肌肉的肌张力和运动功能情况; 7 d 后, 每周观察记录 1 次。对门诊患儿, 电话联系随访, 家长认为疗效消失后, 来院复查, 进行详细评价。

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, 运动功能评价以术后 30~40 d 的下肢运动功能评分为准。

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

2 结果

23 例 BTX-A 注射效果良好的脑瘫患儿的单位剂量 (IU/kg) 与性别 ($T=1.007$, $P=0.325$)、分型 ($P=0.680$)、GMFCS 分级 ($T=0.121$, $P=0.905$)、致病因素 (早产、窒息史、其他) ($F=0.445$, $P=0.647$)、注射点数目 (4 个、6 个) ($T=-0.776$, $P=0.446$)、年龄 ($Z=0.857$, $P=0.455$)、体重 ($Z=0.858$, $P=0.453$) 等均无关。

以单位剂量为因变量, 以年龄、体重、术前 MAS 评分为自变量进行多元线性回归分析, $F=657.3$, $P<0.001$, 自变量年龄、体重、术前 MAS 评分所对应的 P 值分别为 0.636、0.666 和 <0.001 , 体重的 P 值最大。

将最没有意义的体重自变量去掉, 以单位剂量为因变量, 以年龄、术前 MAS 评分为自变量进行多元线性回归分析, $F=1027.4$, $P<0.001$, 自变量年龄、术前 MAS 评分所对应的 P 值分别为 0.796 和 <0.001 , 年龄的 P 值 >0.05 。

将年龄自变量去掉, 以单位剂量为因变量, 以术前 MAS 评分为自变量进行线性回归分析, $F=2150.0$, $P<0.001$, 常数为 1.019, 系数为 1.768, 所对应的 P

值均 < 0.001 , 单位剂量与术前 MAS 评分呈正相关。回归方程为: 单位剂量 $= 1.019 + 1.768 \times \text{MAS 评分}$ 。

3 讨论

痉挛型脑瘫患儿的病变部位在大脑皮质及锥体系^[4], 临床表现为肌肉痉挛。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, 影响患儿的正常运动功能, 严重者可丧失肢体活动能力。

牵张反射活动的解剖结构基础是反射弧, 包括 5 个基本组成部分: 肌梭、感觉神经、脊髓、运动神经和肌纤维。缓解痉挛的手段如口服肌松弛剂、手术、神经阻滞术、鞘内注射巴氯酚等方法都是作用于反射弧的某个环节, 使牵张反射活动减弱, 从而降低肌张力。如选择性脊神经后根切断术 (selective posterior rhizotomy, SPR) 是减少感觉神经的传入刺激而减轻痉挛。BTX-A 阻滞术是作用于反射弧的传出部分, 即神经肌肉接点 (neuromuscular junction, NMJ), 具有很高的选择性。

脑瘫所致的痉挛, 并不是所有肌肉都痉挛, 而是部分肌肉的肌张力增高, 其他肌肉的肌张力并不高。以小腿为例, 大多数患儿小腿三头肌肌张力过高, 但胫前肌并无痉挛, 所以造成尖足的异常姿势。缓解小腿三头肌痉挛, 即可纠正尖足。

因为作用环节的关系, SPR 手术和巴氯酚都不可能有针对性地缓解某一块肌肉的痉挛, 但 BTX-A 阻滞术却可以, 因此其优势也在于此, 这种治疗方法可以有效降低局部肌肉或肌群的肌张力, 对其他肌肉几乎没有影响, 因而可提高患儿的运动功能, 结合康复治疗可提高脑瘫患儿的疗效^[5,6]。

BTX-A 的肌肉麻痹作用是可逆的, 此作用可持续 3~6 个月, 之后原来的神经支配又得以恢复。以往认为, 这种神经支配的恢复是由于神经末梢侧枝芽生引起, 但目前则认为可能是由于毒素产生的一种“缠结”蛋白或毒素本身的退化所致^[7]。

像其他许多儿童用药一样, BTX-A 的儿童用量也是按照体重计算, 因为体重与肌肉的体积成正比, 肌肉的体积越大, 所需要的 BTX-A 剂量越大。所以, IU/kg 即单位剂量, 可以被视为 BTX-A 的标准化剂量。

BTX-A 的疗效与剂量密切相关^[8], 要想取得较好的疗效, 就必须达到一定的剂量, 而剂量过大, 则易出现毒副作用。因此, 寻找能确定适宜剂量的方法是康复医生的期盼。

儿童的 NMJ 比较密集, 随着年龄的增长, NMJ 趋向于分散。本组患儿 6 岁以下取 4 个注射点, 6 岁以上

取 6 个注射点, 但统计学分析显示, 适宜剂量与注射点数目无相关性。

随着患儿年龄、体重的增长, 要获得较好效果, 所需要的 BTX-A 绝对剂量也应增大。由于单位剂量去除了体重的因素, 而儿童的体重和年龄密切相关。多元线性回归分析显示, BTX-A 单位剂量与年龄、体重无关, 故可以认为适宜剂量在考虑到体重因素后, 就不必再考虑年龄因素。

本研究多元线性回归分析显示, 单位剂量与术前 MAS 评分呈线性正相关, 即 MAS 评分越高, 单位剂量越大, 回归方程为: 单位剂量 $= 1.019 + 1.768 \times \text{MAS 评分}$ 。为使临床上计算方便, 可将常数 1.019 简化为 1, 差 0.019 对总剂量计算的影响微乎其微, 以体重 20 kg 的患儿计算, 其影响只有 0.38 IU, 如果以 50 IU/ml 的浓度稀释 0.38 IU 的 BTX-A, 药物容量只有 0.0076 ml, 在临床实际操作中没有实际意义, 可以忽略不计。在回归方程中, 系数的影响比较大, 故系数的确定应该慎重。本研究得出 BTX-A 适宜剂量的初步计算公式为: 剂量 (IU) $= (1 + \text{系数} \times \text{MAS 评分}) \times \text{体重 (kg)}$ 。

[参考文献]

- [1] 林庆. 小儿脑瘫的定义、诊断条件和分型[J]. 中华儿科杂志, 1989, 27(3): 162.
- [2] Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 1997, 39(4): 214—223.
- [3] 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.
- [4] 周衍椒, 张镜如. 生理学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 49.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Hermann J, Geth K, Mall V, et al. Clinical impact of antibody formation to botulinum A in children[J]. Ann Neurol, 2004, 55(5): 732—735.
- [8] 刘建军, 纪树荣, 胡莹媛, 等. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫用药剂量分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(10): 831—832.

(收稿日期: 2007-07-19 修回日期: 2007-11-13)