

鞘内注射巴氯酚治疗痉挛型脑瘫的临床应用

刘建军 吴卫红 纪树荣

[关键词] 脑瘫;痉挛;巴氯酚;鞘内注射;药物治疗

中图分类号:R742.3 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2003)01-0052-03

脑瘫是造成儿童残疾的重要疾患之一。尽管在过去20年中国产期医学得到了发展,但脑瘫(cerebral palsy, CP)的发病率没有明显改变,仍在1.5% - 2.5%左右^[1]。脑瘫患儿60% - 80%是痉挛型,如何缓解痉挛一直是康复医师所面临的重要课题。过去只重视痉挛后果的治疗,现在开始重视痉挛本身的治疗^[2],出现了选择性脊神经后根切除术、肉毒毒素注射^[3]等方法。Penn等人于1984年首次报道了鞘内注射巴氯酚(intrathecal baclofen, ITB)缓解痉挛^[3],开辟了一条治疗痉挛的新路。后来发展为将巴氯酚泵植入患者皮下,实现了连续给药,长时间缓解痉挛。

1 药物作用原理

脑瘫痉挛的发病机理尚未完全阐明,一般认为是由于上运动神经元的损伤使其对下运动神经元的抑制作用减弱引起的。上运动神经元对下运动神经元的抑制作用是通过释放抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)来实现的,巴氯酚的化学结构与 γ -氨基丁酸相似^[5],也有抑制性神经递质的生物活性。

由于巴氯酚的脂溶性较低,口服后血液中的巴氯酚很难通过血脑屏障^[6],所以口服巴氯酚的剂量要求较大。鞘内注射可使巴氯酚直接进入脑脊液中,而血药浓度很小($\leq 10\text{ng/ml}$)^[7],药物用量大幅下降,药效却得到很大提高。

2 适应症

ITB主要适用于口服抗痉挛药物疗效差或不能耐受药物副作用的痉挛型脑瘫患者^[8]。有些患者对巴氯酚反应不敏感,做巴氯酚泵植入前要做筛选^[9]。该治疗方法最先用于重症脑瘫患者^[10],随后用于症状较轻的患者都取得了较好的效果^[11]。Albright认为,ITB适用于两类脑瘫患者:①下肢有足够力量,能行走的年长儿;②上肢和下肢均受累的重症脑瘫患儿^[12]。

ITB除了可以缓解脑瘫患者的痉挛,还可以用于缓解脊髓损伤、多发性硬化、脑外伤^[13]、脊髓炎^[6]等所导致的痉挛。Saltuari等人注意到,ITB治疗脊髓以上病变导致的痉挛比脊髓本身病变的效果好^[5]。

3 治疗方法

经皮穿刺到蛛网膜下腔的给药方式,因其疗效持续时间短、需反复注射等缺点现在已经不用。取代它的是将巴氯酚泵植入皮下,在电脑程序控制下连续给

作者单位:1.100077北京市,首都医科大学康复医学院;2.100077北京市,北京博爱医院儿童康复科。作者简介:刘建军(1968-),男,主治医师,在读研究生,主要研究方向:神经科康复。

药。但蛛网膜下腔给药在患者的筛选过程中仍发挥着重要作用^[14]。

3.1 患者的筛选 康复小组要对拟行 ITB 的脑瘫患者进行全面评价。评价内容包括患者的年龄(3 - 42 岁之间^[15])、痉挛程度、运动功能、障碍程度、并发症、有无过敏史、营养状况等内容,确定是否进行 ITB 治疗。

行蛛网膜下腔给药进一步筛选患者。第 1 天注射巴氯酚 50 μ g,注射后每隔 8 小时测试一次痉挛状况。患者的痉挛如果没有缓解,第 3 天注射巴氯酚 75 μ g,继续观察;第 3 天注射巴氯酚 100 μ g,如果仍无反应,则放弃治疗。儿童的药物用量减半。

3.2 巴氯酚泵 成人巴氯酚泵直径 7.5cm,厚度 2.8cm,泵中有储药池,可储存 18ml 药物。儿童巴氯酚泵要小一些,可储存 10ml 药物。巴氯酚泵可以 0.004 - 0.9ml/h 的速度连续不断地向蛛网膜下腔注入药物。

巴氯酚泵储药池中的药物用完后,可用注射器经皮下向泵内注入新的药物。巴氯酚泵可反复注射多次,最多可达 500 次。注药间隔时间取决于储药池的储存量、每天的药物用量和药物的稳定性,通常在 90 天以内,因为巴氯酚的药性稳定期为 3 个月。在药物进入储药池之前,要通过一个网孔直径 0.22 μ m 大小的过滤器,以阻止细菌进入储药池。

巴氯酚泵的能量来源于泵中自带的锂电池,锂电池持续供电的时间取决于药物的释放速度。按每天输入 0.5ml 巴氯酚的速度计算,锂电池可持续供电 3.5 年。如果巴氯酚泵的电量不足,或者储药池中药量不足,系统可以自动报警。

3.3 治疗实施 采取手术方式在腹部植入巴氯酚泵,一般植入腹部皮下约 2.5cm,身材较小的患儿因腹部容不下泵而不能进行此项治疗。导管一般经 L₄₋₆ 椎间进入蛛网膜下腔^[16]。有人采取经颈椎的途径进入蛛网膜下腔,也有不错的疗效^[14,17],导管一般经 C₄ 上下椎间进入^[14]。如果硬脑膜外的脂肪过多,在术前要做单个水平的椎板切除术及脂肪剥离术^[18]。各学科之间要相互配合,术后的护理工作也非常重要^[19]。

便携式计算机可以控制巴氯酚泵输入药物的速度,通过遥控装置在体外进行遥控。手术后根据患者肌肉痉挛的程度,大致确定巴氯酚的输入速度,再根据用药后痉挛的缓解情况,反复调整药物的输入速度,确定巴氯酚的最终输入速度。对能够站立行走的患者,剂量既要达到降低肌张力,纠正异常姿势,又要保持下肢伸肌抗重力的张力^[11]。有的患者在同一天内不同时间对巴氯酚的需要量不同,计算机程序可以使药物的输入速度在 24 小时内周期变化。

由于患者痉挛程度不同,对巴氯酚的反应不同,巴氯酚的用量范围变化较大。每天的巴氯酚用量在 21 -

800 μ g 之间波动^[5,12,17],各家报道的平均用量分别为 263.91 μ g^[20]、200 μ g^[11]、160 μ g^[6]。

4 疗效

Schaeybroeck 等人对该疗法做了双盲对照研究,实验组 ITB,对照组注射安慰剂,结果证实 ITB 确是一种安全、有效的疗法^[21]。Rawicki 对 17 例植入了巴氯酚泵的患者进行了连续多年的追踪随访,时间最长的达 9 年,结果全部有效,肌张力有明显降低,功能提高,护理更容易^[10]。

该疗法的主要疗效是降低肌张力,肌张力降低与巴氯酚的剂量明显相关^[22]。上肢和下肢肌张力均可降低^[20,23],但下肢功能的改善要比上肢明显^[24]。该疗法除了可以降低肌张力、改善功能、提高生活质量^[25]以外,还可以使有些患者的构音功能得到改善^[26],大幅度降低脑瘫患者需做外科整形手术的比例^[27]。

但并不是所有植入了巴氯酚泵的患者都有满意的疗效。Gerszten 就曾报道过,约有 10% 的患者无效,约有 10% 的患者植入巴氯酚泵后情况变差^[11]。

5 副作用

该疗法的副作用分为巴氯酚的药物副作用和植入泵的副作用两大类。巴氯酚的药物副作用包括恶心、呕吐、头晕、嗜睡、肌张力过低、癫痫发作^[7,28]。植入泵的副作用包括泵失灵、导管扭绞移动、导管断开、泵液渗出、脑脊液渗出、局部感染、脑膜炎^[29,30]。随着巴氯酚泵的生产技术越来越成熟,现在产品本身发生副作用的几率已经显著减少^[31]。

Stempien 等人对上千例植入巴氯酚泵的患者进行了调查研究,统计出副作用的发生率分别为:导管扭绞移动 4%、便秘 2.9%、恶心呕吐 2.6%、头痛 2.4%、头晕嗜睡 2.2%、脑脊液渗出 2.2%、感染 1.2%^[9]。

药物副作用患者一般能够耐受,不必做特殊处理,副作用比较严重的患者则要终止治疗。发生局部感染的患者需要摘除泵,重新植入^[12]。发生脑膜炎的患者,可以直接在泵中加入抗生素,而不必手术摘除泵和导管^[32]。

6 展望

ITB 无疑是一种非常有前途的缓解脑瘫痉挛的疗法,尤其是对那些重症卧床的脑瘫患者。国外的多年实践已经证实该疗法安全有效,国内尚未开展此项治疗,但已经有生产巴氯酚泵的公司在中国推销他们的产品。该项治疗的费用较高,每例患者的平均费用为 64163.10 加拿大元,约是选择性脊髓后根切除手术费用的 4 倍^[33]。

随着相关技术的发展,该项治疗将在如何降低治疗费用、如何生产尺寸更小的巴氯酚泵、如何减轻副作用等几个方面有所发展。

[参考文献]

- [1] Papazian O, Alfonso I. Cerebral palsy therapy[J]. Rev Neurol, 1997, 25(141): 728 - 739.
- [2] Vitzum C, Olney B. Intrathecal baclofen therapy and the child with cerebral palsy[J]. Orthop Nurs, 2000, 19(1): 43 - 48.
- [3] 刘建军, 纪树荣. A 型肉毒毒素治疗痉挛的临床应用[J]. 中国康复理论与实践, 2001, 7(3): 131 - 132.
- [4] Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity[J]. Lancet, 1984, 1: 1087.
- [5] Saltuari L, Kronenberg M, Marosi MJ, et al. Long-term intrathecal baclofen treatment in supraspinal spasticity[J]. Acta Neurol, 1992, 14(3): 195 - 207.
- [6] Lazorthes Y, Sallerin Caute B, Verdier JC, et al. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity[J]. J Neurosurg, 1990, 72(3): 393 - 402.
- [7] Albright AL, Shultz BL. Plasma baclofen levels in children receiving continuous intrathecal baclofen infusion[J]. J Child Neurol, 1999, 14(6): 408 - 409.
- [8] Gil Martin R, Bruce D, Storrs BB, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial[J]. J Child Neurol, 2000, 15(2): 71 - 77.
- [9] Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2000, 79(6): 536 - 541.
- [10] Rawicki B. Treatment of cerebral origin spasticity with continuous intrathecal baclofen delivered via an implantable pump: long-term follow-up review of 18 patients[J]. J Neurosurg, 1999, 91(5): 733 - 736.
- [11] Gerszten PC, Albright AL, Barry MJ. Effect on ambulation of continuous intrathecal baclofen infusion[J]. Pediatr Neurosurg, 1997, 27(1): 40 - 44.
- [12] Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy[J]. J Child Neuro, 1996, 11(2): 77 - 83.
- [13] Kamensek J. Continuous intrathecal baclofen infusions. An introduction and overview[J]. Axone, 1999, 20(4): 93 - 98.
- [14] Broseta J, Garcia March G, Sanchez Ledesma MJ, et al. Chronic intrathecal baclofen administration in severe spasticity[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1990, 54 - 55: 147 - 153.
- [15] Albright AL, Barry MJ, Shafon DH, et al. Intrathecal baclofen for generalized dystonia[J]. Dev Med Child Neurol, 2001, 43(10): 652 - 657.
- [16] Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1996, 77: 35.
- [17] Concalves J, Garcia March G, Sanchez Ledesma MJ, et al. Management of intractable spasticity of supraspinal origin by chronic cervical intrathecal infusion of baclofen[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1994, 62(1 - 4): 108 - 112.
- [18] Huraibi HA, Phillips J, Rose RJ, et al. Intrathecal baclofen pump implantation complicated by epidural lipomatosis[J]. Anesth Analg, 2000, 91(2): 429 - 431.
- [19] Rawlins P. Intrathecal baclofen for spasticity of cerebral palsy: project coordination and nursing care[J]. J Neurosci Nurs, 1995, 27(3): 157 - 163.
- [20] Meythaler JM, Guin Renfro S, Law C, et al. Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents and adults with cerebral palsy[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(2): 155 - 161.
- [21] Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, et al. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double-blind study[J]. Neurosurg, 2000, 46(3): 603 - 609; discussion, 609 - 612.
- [22] Albright AL, Barron WB, Fasick MP, et al. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin[J]. JAMA, 1993, 270(20): 2475 - 2477.
- [23] Albright AL, Barry MJ, Fasick MP, et al. Effects of continuous intrathecal baclofen infusion and selective posterior rhizotomy on upper extremity spasticity[J]. Pediatr Neurosurg, 1995, 23(2): 82 - 85.
- [24] Wiens HD. Spasticity in children with cerebral palsy: a retrospective review of the effects of intrathecal baclofen[J]. Issues Compr Pediatr Nurs, 1998, 21(1): 49 - 61.
- [25] Scheinberg A, O'Flaherty S, Chaseling R, et al. Continuous intrathecal baclofen infusion for children with cerebral palsy: a pilot study[J]. J Paediatr Child Health, 2001, 37(3): 283 - 288.
- [26] Samson Fang L, Gooch J, Norlin C. Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroepileptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2000, 42(8): 561 - 565.
- [27] Gerszten PC, Albright AL, Johnstone GF. Intrathecal baclofen infusion and subsequent orthopedic surgery in patients with spastic cerebral palsy[J]. J Neurosurg, 1998, 88(6): 1009 - 1013.
- [28] Albright AL, Cervi A, Singletary J. Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy[J]. JAMA, 1991, 265(11): 1418 - 1422.
- [29] Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, et al. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin[J]. J Neurosurg, 1997, 87(3): 409 - 414.
- [30] Zierski J, Muller H, Dralle D, et al. Implanted pump systems for treatment of spasticity[J]. Acta Neurochir Suppl, 1988, 43: 94 - 99.
- [31] Albright AL. Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders[J]. J Child Neurol, 1996, 11(Suppl 1): S29 - 35.
- [32] Bennett MI, Tai YM, Symonds JM. Staphylococcal meningitis following SynchroMed intrathecal pump implant: a case report[J]. Pain, 1994, 56(2): 243 - 244.
- [33] Steinbok P, Daneshvar H, Evans D, et al. Cost analysis of continuous intrathecal baclofen versus selective functional posterior rhizotomy in the treatment of spastic quadriplegia associated with cerebral palsy[J]. Pediatr Neurosurg, 1995, 22(5): 255 - 264.

(收稿日期: 2002-11-02)