

不同剂量 A 型肉毒毒素配合康复训练治疗 痉挛性脑瘫患儿疗效评价*

李林清

(青海省妇女儿童医院康复科, 青海 西宁 810007)

摘要:目的 探讨不同剂量 A 型肉毒毒素(BTX-A)配合康复训练对痉挛性脑瘫患儿运动功能和肌痉挛程度的影响。方法 选取医院 2015 年 6 月至 2017 年 8 月收治的痉挛性脑瘫患儿 84 例,按使用 BTX-A 的剂量不同分为 A 组(3 U/kg)、B 组(4 U/kg)和 C 组(5 U/kg),各 28 例,同时配合康复训练。结果 治疗后,3 组患儿的粗大运动评价量表(GMFM)评分差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同时间点 3 组患儿的 GMFM 评分比较均无明显差异($P > 0.05$);治疗后,3 组患儿的改良痉挛(Ashworth)量表评分比较无明显差异($P > 0.05$),但各组均明显低于其治疗前($P < 0.05$);A 组、B 组患儿治疗有效率分别为 92.86%、96.43%,均高于 C 组的 85.71%($P < 0.05$);3 组患儿出现的注射局部炎症、皮疹和恶心呕吐等不适症状均无明显差异($P > 0.05$)。结论 BTX-A 配合康复训练治疗痉挛性脑瘫疗效较好,推荐剂量为 3~5 U/kg,可有效改善患儿的运动功能及肌痉挛症状,不良反应少,安全性较高。

关键词: A 型肉毒毒素;康复训练;痉挛性脑瘫;儿童;运动功能

中图分类号:R969.4;R971+.8

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)01-0048-03

Clinical Evaluation on Different Doses of Botulinum Toxin A Combined with Rehabilitation Training in the Treatment of Children with Spastic Cerebral Palsy

LI Linqing

(Department of Rehabilitation, Qinghai Women's and Children's Hospital, Xining, Qinghai, China 810007)

Abstract: Objective To investigate the effect of different doses of botulinum toxin A (BTX-A) combined with rehabilitation training on motor function and myospasm degree in children with spastic cerebral palsy. **Methods** Totally 84 children with spastic cerebral palsy admitted to our hospital from June 2015 to August 2017 were divided into group A (3 U/kg), group B (4 U/kg) and group C (5 U/kg) according to the dosage of BTX-A, 28 cases in each group, and all patients were given rehabilitation training. **Results** After treatment, the gross motor function measure (GMFM) scores of the three groups were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$). At different time points, there was no significant difference in GMFM scores among the three groups ($P > 0.05$). After treatment, there was no significant difference in modified Ashworth scale scores among the three groups ($P > 0.05$), but the scores of the three groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The effective rates of group A and group B were 92.86% and 96.43%, respectively, which were higher than 85.71% of group C ($P < 0.05$). There were no significant differences in local inflammation, rash and nausea and vomiting among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** BTX-A combined with rehabilitation training in the treatment of children with spastic cerebral palsy has better clinical effect. The recommended dose is 3~5 U/kg, it can effectively improve the motor function and myospasm symptoms of children with spastic cerebral palsy, and it has fewer adverse reactions and higher safety.

Key words: botulinum toxin A; rehabilitation training; spastic cerebral palsy; children; motor function

小儿脑性瘫痪属常见儿童致残性疾病,在其出生后因各种原因致脑部未发育成熟,由非进行性脑损伤而导致的各种运动功能障碍为主的综合征^[1-2]。其临床表现为中枢性运动障碍、姿势及反射异常及语言障碍、智力低下等,增加了患儿家庭的负担,其中痉挛型偏瘫为常见类型,往往引发患儿肢体姿势异常和肌肉痉挛,甚至挛缩变形,严重影响其生长发育。目前,临床治疗主要采用康复训练和神经发育疗法(Bobath),有一定疗效,但效果欠佳^[3]。目前,有学者发现 A 型肉毒毒素(BTX-A)对肌张力有明显的增强作用,对患儿的肢体痉挛临床疗效良好,还可减少不良反应,但过多治疗易引起中毒,量

小效果较差,如果反复注射会增加其耐药性,剂量仍需作进一步探讨^[4-5]。本研究中比较了不同剂量 BTX-A 配合康复训练治疗痉挛性脑瘫患儿的运动功能和肌痉挛程度的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合我国小儿痉挛性脑瘫的诊断及标准^[6];年龄 3~6 岁;3 个月内未使用 BTX-A 注射治疗或手术治疗缓解痉挛;遵医嘱,且自愿配合康复训练;无外伤或颅内感染等严重疾病;无其他心、肝、肾功能不全疾病;本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属均

*基金项目:青海省科技项目[2016-SF-103]。

第一作者:李林清,女,大学本科,主管护师,研究方向为小儿脑瘫康复治疗及护理,(电话)0971-8177969。

知情且签署知情同意书。

排除标准:相关药物过敏史;内分泌及代谢性障碍疾病;因颅内疾病而形成运动功能障碍;严重传染性疾病或存在严重的智力发育问题;病毒性脑炎或脑肿瘤等。

病例选择与分组:选取我院2015年6月至2017年8月收治的痉挛性脑瘫患儿84例,按使用BTX-A的剂量不同分为A组、B组和C组,各28例。各组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n=28$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病变部位(例)		
				偏瘫	双瘫	四肢瘫
A组	18/10	4.96 ± 2.35	1.24 ± 0.47	8	11	9
B组	16/12	4.87 ± 2.30	1.18 ± 0.42	7	13	8
C组	17/11	5.01 ± 2.38	1.21 ± 0.50	9	10	9
t/χ^2 值	0.299	0.032	0.121	0.692		
P 值	0.861	0.975	0.890	0.708		

1.2 方法

所有患儿入院后,均给予不同剂量BTX-A(兰州生物制品研究所有限责任公司,国药准字S10970037,规格为每支100U)痉挛肌肉局部注射治疗,A组患儿予3U/kg,B组患儿予4U/kg,C组患儿予5U/kg。先行局部消毒,进针后抽吸,确保注入在血管内,每块肌肉每次注射总量少于200U,术中必须准备肾上腺素及气管插管、呼吸机等,治疗后密切观察患儿的生命体征(心率、体温及血压等)和精神状况,注射后6h内禁擦洗或按摩。注射治疗2d后,由专业的康复医师根据其具体症状及体征制订针对性的康复训练计划:行传统的关节活动度训练和跟腱与内收肌牵伸训练,运动功能训练包括Bobath技术及强制性诱导运动治疗,对患儿的患肢关节活动度及中线位训练、痉挛肌牵伸;牵动患侧保护性伸展反应,举重训练,发展弱势肌群的肌力(包括手臂的承重、手指的握力和捏力训练等),每位患儿均由一对一的医师进行感觉训练,每次40min,每日1次,每周5次,12周为1个疗程;配合家庭运动训练,加强偏瘫肢体的关节活动度训练,做好痉挛肌牵伸训练,掌握平衡及行走功能训练等。

1.3 观察指标及疗效判定标准

随访1个月、3个月后,采取粗大运动功能评估量表(GMFM)^[7]评定患儿的运动功能,包含卧位与翻身、爬与跪、坐位、站立运动及走、跑、跳等5个功能区,共计88个项目,每项采用4级计分。完全不能做计0分,开始能做但完成不到10%计1分,部分完成10%~99%计2分,全部完成计3分。得分越高表示运动功能越好。采取改良痉挛程度(Ashworth)量表评价患儿的肌痉挛程度^[8],无肌张力增加表示0级,计0分;肌张力轻度增

加,表示为I级,计1分;肌张力较明显增加,且关节活动范围增加,但受累部分仍较容易被移动为II级,计2分;肌张力严重增强,被动运动困难为IV级,计4分;均由同1名医师对患儿的运动状况进行评分。

疗效判定^[9]:GMFM评分较治疗前提高不低于21%且临床症状消失为治愈;GMFM评分较治疗前提高1%~20%且症状及体征较前好转为有效;GMFM评分较治疗前无提高且症状及体征甚至加重为无效。以前两者合计为总有效。详细记录两组患儿不良反应,包括恶心呕吐、感染样症状及皮疹等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件处理。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,不同时间点比较采用方差分析,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。A组出现注射点局部炎症、恶心呕吐各1例,皮疹2例,发生率为14.29%(4/28);B组仅出现皮疹2例,发生率为7.14%(2/28);C组出现注射点局部炎症2例,皮疹、恶心呕吐各1例,发生率为14.29%(4/28)。3组不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$)。

表2 3组患儿GMFM评分情况比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=28$)

组别	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	F 值	P 值
A组	47.28 ± 6.98	54.76 ± 7.08 ^a	71.61 ± 7.38 ^{ab}	58.361	<0.001
B组	46.90 ± 5.06	55.36 ± 5.40 ^a	72.49 ± 5.18 ^{ab}	123.512	<0.001
C组	47.13 ± 6.20	55.48 ± 6.07 ^a	74.02 ± 5.96 ^{ab}	102.410	<0.001
F 值	0.001	0.112	1.073		
P 值	0.999	0.898	0.348		

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

表3 3组患儿Ashworth量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=28$)

时间	A组	B组	C组	F 值	P 值
治疗前	3.48 ± 0.70	3.60 ± 0.58 ^a	3.48 ± 0.71 ^{ab}	0.302	0.739
治疗后	1.79 ± 0.78	1.61 ± 0.88 ^a	1.71 ± 0.90 ^{ab}	0.313	0.733
t 值	8.533	9.991	8.170		
P 值	<0.001	<0.001	<0.001		

注:与A组比较,^a $P > 0.05$;与B组比较,^b $P < 0.05$ 。

表4 3组患儿临床疗效比较[例(%), $n=28$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
A组	20(71.43)	6(21.43)	2(7.14)	26(92.86)
B组	18(64.29)	9(32.14)	1(3.57)	27(96.43)
C组	19(67.86)	5(17.86)	4(14.29)	24(85.71)
χ^2 值				2.182
P 值				0.336

3 讨论

小儿脑性瘫痪又称脑瘫,属于中枢神经障碍综合

征,病变部位在脑及四肢,其中痉挛属于影响脑瘫患儿运动发育迟缓、运动姿势异常的主要因素^[10-12]。目前,由于国内外尚无治疗脑瘫的特效方法^[13-14],临床大多提倡综合治疗,一直采用康复训练和 Bobath 疗法等治疗方式,取得一定疗效。运动疗法为最常见的一种治疗方式,通过传统的关节活动度训练及跟腱与内收肌牵伸训练诱导运动治疗,对患儿的患肢关节活动度及中线位训练、痉挛肌牵伸,发展弱势肌群的肌力,从而增加组织血流量,促进恢复,但效果欠佳^[15-16]。有学者研究发现,BTX-A 可松弛肌肉^[17-18],并降低肌张力、改善肢体痉挛和姿势异常,可有效治疗肢体痉挛和姿势控制异常,该药物是肉毒梭菌繁殖过程中产生的一种毒力极强的细菌外毒素^[19],通常以神经毒和血凝素的复合体形式存在,是一种潜在的神经肌肉瘫痪剂,可抑制乙酰胆碱的释放,导致肌肉慢性麻痹,其药效稳定性好,并易于制备,可长期在低温下保存,被广泛用于肌张力障碍患者的治疗^[20]。采取 BTX-A 联合功能训练的患儿治疗 1 个月后的 GMFM 评分显著升高,显著高于单独采取功能训练的患儿治疗 6 个月($P < 0.05$),且均较治疗前升高($P < 0.05$)^[21]。本研究中,3 组患儿治疗后 GMFM 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$);3 组患儿不同时间点的 GMFM 评分比较均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前,3 组患儿的 Ashworth 量表评分组间比较无明显差异($P > 0.05$),治疗后各组评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),证实 BTX-A 注射联合功能训练能有效缓解脑瘫患儿肢体痉挛,提高患儿粗大运动能力。但因效力及靶肌肉的大小、注射部位等多因素均会严重影响 BTX-A 的用量,我国推荐剂量为 0.5~6 U/kg,3 U/kg 未见明显不良反应发生,且随注射剂量的增加,配合康复训练,随访观察 3 个月,各组疗效指标改善程度增加,患儿的痉挛肌肉得以缓解,运动功能得到改善,康复训练时痛苦减少。本研究中,BTX-A 剂量为 3~5 U/kg,且临床疗效及安全性均较高。因此,在治疗有效的前提下,选择最小有效剂量进行治疗,可有效避免大剂量应用产生耐药性,并减轻患儿家庭的经济负担。

综上所述,采取 BTX-A 配合康复训练治疗痉挛性脑瘫临床疗效较好,推荐剂量为 3~5 U/kg,可有效改善患儿的运动功能及肌痉挛症状,不良反应少,安全性均较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 王景刚,郭云龙,高艺文,等. 肌内效贴联合运动控制训练对脑瘫患儿运动功能影响的研究[J]. 中国康复,2017,32(5): 362-364.
- [2] 童 鹏,王林中. BTX-A 辅助常规康复功能锻炼对合并腓肠肌痉挛脑瘫患儿痉挛程度、肌张力及粗大神经功能的影响[J]. 检验医学与临床,2018,19(5): 436-438.
- [3] 侯玉晋,单海军,介小素,等. A 型肉毒毒素注射联合功能训练对痉挛性脑瘫患儿尖足畸形、粗大运动功能及智力发育的

- 影响研究[J]. 中国全科医学,2017,20(31): 3912-3917.
- [4] 刘建军,齐 婧,张 雁,等. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑性瘫痪的疗效 2 年随访[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(7): 816-819.
 - [5] 张艳娇,童光磊,周陶成,等. 超声定位引导 A 型肉毒毒素注射联合常规康复训练治疗痉挛型脑瘫儿童下肢肌张力障碍的疗效观察[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(7): 759-762.
 - [6] 苏珍辉. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫的观察与护理[J]. 上海护理,2016,16(1): 163-165.
 - [7] 鲍首燕,阿米那·吾斯曼,金红芳. A 型肉毒毒素不同注射定位方案联合综合康复锻炼对脑性瘫痪儿童下肢功能的影响[J]. 重庆医学,2016,45(28): 3934-3936.
 - [8] 苏珍辉,胡 烨,丁玉莲,等. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫的护理配合及疗效观察[J]. 上海护理,2016,16(1): 47-50.
 - [9] 唐青松,李 明,刘 星,等. A 型肉毒毒素局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(2): 108-110.
 - [10] 孙 巍,王雪娇,柯耀棋. A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的术中配合与护理[J]. 中国美容整形外科杂志,2016,27(2): 113-115.
 - [11] 刘小晓,王永芹. A 型肉毒杆菌毒素治疗儿童脑瘫的研究进展[J]. 儿科药学杂志,2017,24(11): 61-64.
 - [12] 徐 换,郝赤子,郑 俊,等. A 型肉毒毒素治疗卒中后上肢痉挛疗效的 Meta 分析[J]. 中国脑血管病杂志,2017,14(2): 57-63.
 - [13] 李亚斌,冯海霞,梁学鏊,等. 肌内效贴联合 A 型肉毒毒素局部注射和常规康复训练对脑卒中后下肢痉挛患者步行能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(8): 773-775.
 - [14] 符小琴,杨 梅,吕红梅. 针灸配合康复训练对痉挛型脑瘫的疗效观察[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,24(5): 143-144.
 - [15] 朱登纳,王明梅,王 军,等. A 型肉毒毒素注射治疗 9~36 月龄脑瘫患儿腓肠肌痉挛的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(2): 123-129.
 - [16] 山 磊,崔利华,杨宇琦. A 型肉毒毒素在脑卒中后肢体痉挛患者康复中的应用[J]. 神经损伤与功能重建,2016,11(3): 236-237.
 - [17] MIETTON C, SCHAEFFER L, STREICHENBERGER N, et al. Physiological anatomy of botulinum toxin effect on the spastic muscle of children with cerebral palsy[J]. Annals of Physical & Rehabilitation Medicine, 2016,59(8): 972-974.
 - [18] 李红波,魏松涛,马丙祥. 多点靶肌注射与非多点靶肌注射 A 型肉毒毒素对小儿痉挛型脑性瘫痪临床效果比较[J]. 药物评价研究,2018,41(3): 335-337.
 - [19] WEI L I, LIU X, SHAO Y J, et al. Effect of Botulinum Toxin A Injection Combined with Core Strength Training on the Gait of Children with Spastic Cerebral Palsy[J]. Journal of Gannan Medical University, 2016,22(4): 284-286.
 - [20] 王 虹,赵晨光,袁 华,等. A 型肉毒毒素联合冲击波疗法对脑卒中后下肢痉挛状态的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(7): 773-778.
 - [21] 张 玲,张 瑞,张 跃,等. A 型肉毒毒素注射联合功能训练对痉挛型脑瘫患儿运动能力的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(6): 1292-1294.

(收稿日期:2018-06-05)