

· 临床研究 ·

超声引导下注射 A 型肉毒毒素联合康复训练
治疗尖足畸形脑瘫患儿下肢痉挛的疗效观察

周陶成 童光磊 李飞 张敏 李司南 李红 易昕 董文旭 蔡云飞

【摘要】目的 观察超声引导下注射 A 型肉毒毒素(BTX-A)联合康复训练治疗尖足畸形脑瘫患儿下肢痉挛的疗效。方法 选取因下肢痉挛导致尖足的脑瘫患儿 47 例,按照随机数字表法将其分为注射组(24 例)和对照组(23 例),2 组均给予康复训练,注射组在此基础上辅以超声引导下 BTX-A 注射。治疗前及治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月后分别采用改良 Ashworth 量表(MAS)、踝关节被动活动度(PROM)和粗大运动功能测试量表-88(GMFM-88)对患儿下肢痉挛程度进行综合评定。结果 治疗前,注射组患儿 MAS 评分 $[(3.31 \pm 0.76)$ 分]、PROM 值 $[(108.27 \pm 11.38)^\circ]$ 、GMFM-88 评分 $[(54.31 \pm 10.31)$ 分]与对照组患儿 MAS 评分 $[(3.40 \pm 0.65)$ 分]、PROM 值 $[(106.10 \pm 11.44)^\circ]$ 、GMFM-88 评分 $[(55.62 \pm 10.22)$ 分]比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。注射组治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月后各指标与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组除治疗 2 周后外,剩余时间点各指标与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与注射组同时点比较,对照组各指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 超声引导下注射 BTX-A 联合康复训练可快速改善尖足畸形脑瘫患儿的下肢痉挛,值得临床应用、推广。

【关键词】 肉毒毒素; 超声; 脑性瘫痪; 下肢痉挛; 尖足; 康复治疗

Ultrasound-guided botulinum toxin type A injection combined with rehabilitation therapy on plantarflexion deformity caused by lower limbs spasticity in children with cerebral palsy: A clinical efficacy observation

Zhou Taocheng*, Tong Guanglei, Li Fei, Zhang Min, Li Sinan, Li Hong, Yi Xin, Dong Wenxu, Cai Yunfei.

* Department of Neurology Rehabilitation, Anhui Province Children's Hospital, Hefei 230051, China

Corresponding author: Tong Guanglei, Email: tong704@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of ultrasound-guided botulinum toxin type A (BTX-A) injection combined with rehabilitation therapy on plantarflexion deformity in cerebral palsy (CP) children with lower limbs spasticity. Methods Forty-seven CP children with plantarflexion deformity caused by lower limb spasticity were selected, and were divided into injection group (24 cases) and control group (23 cases) according to the random number table. Both groups were given rehabilitation therapy. The injection group received ultrasound-guided BTX-A injection as an addition. All children were given comprehensive assessment of lower limb spasticity before BTX-A treatment and 2 weeks, 1 month, 3 months and 6 months after the treatment by use of the modified Ashworth scale (MAS), ankle passive range of motion (PROM) and gross motor function measurement scale-88 (GMFM-88) D area (standing) and E area (walking, running and jumping). Results At baseline, there were not significantly differences between the two groups in terms of MAS, PROM and GMFM-88 ($P > 0.05$). At 2 weeks, 1 month, 3 months and 6 months after the treatment, the injection group improved significantly with regard to all the parameters when compared to the baseline ($P < 0.05$). The control group also improved with all the parameters at 1, 3 and 6 months after the treatment ($P < 0.05$). It was also shown that the injection group improved to a significantly greater extent than the control group at all the time points after treatment with regard to all the assessment parameters ($P < 0.05$). Conclusion Ultrasound-guided BTX-A injection combined with rehabilitation therapy can quickly relieve the plantarflexion deformity in CP children. It is worthy of clinical application and promotion.

【Key words】 Botulinum toxin; Ultrasound; Cerebral palsy; Lower limb spasticity; Plantarflexion deformity; Rehabilitation therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.05.007

基金项目:安徽省卫生厅课题(2008B074);安徽省卫生厅中医药管理局课题(2012zy63)

作者单位:230051 合肥,安徽省立儿童医院康复科(周陶成、童光磊、张敏、李司南、李红、易昕、董文旭、蔡云飞);安徽中医药大学第二附属医院康复科(李飞)

通信作者:童光磊,Email:tong704@sina.com

小儿脑性瘫痪在我国的发病率约为 1.8‰~4‰,其中痉挛型脑瘫占 60%~70%^[1]。痉挛型双瘫患儿多因肌肉痉挛、跟腱挛缩、肌力不平衡等原因导致足部畸形,临床上常表现为尖足、内(外)翻足、踝关节稳定性差等,严重影响患儿的站立和行走功能。传统的治疗方法有康复训练、选择性脊神经后根切断术、跟腱延长术等,传统方法康复训练周期长、见效慢、年龄较大的儿童疗效差;选择性脊神经后根切断术和跟腱延长术等手术方法适应证选择较为严格、费用较高、创伤大、并发症较多,影响了其临床应用及推广。A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)于 1992 年开始应用于脑瘫的临床治疗,其可阻断神经介质传递、抑制乙酰胆碱释放,使肌肉松弛^[2]。本研究在康复训练基础上辅以超声引导下 BTX-A 注射,以改善尖足畸形脑瘫患儿的下肢痉挛状况,疗效满意,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取 2010 年 5 月至 2013 年 6 月期间在我院康复科住院的脑性瘫痪儿童 47 例。纳入标准:①符合小儿脑性瘫痪的诊断标准^[3,4];②患儿有行走能力(辅助行走或独立行走),均存在不同程度的尖足畸形步态;③经改良 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)评定,患儿小腿三头肌肌张力分级 ≥ 2 级;④年龄 2 岁 6 个月~10 岁;⑤具有一定的认知能力,能理解简单指令;⑥未经过 BTX-A 注射治疗及外科手术;⑦家属签署治疗知情同意书。排除标准:①过敏体质、严重肝肾功能不全或凝血功能障碍;②近期体温超过 38℃,或服用过氨基糖苷类抗生素;③存在神经肌肉接头病变,如重症肌无力;④存在外周运动神经疾病,如脊髓性肌萎缩;⑤存在遗传代谢性疾病;⑥存在关节固定、肌肉挛缩等情况。按照随机数字表法将患儿分为注射组(24 例)和对照组(23 例),2 组患儿年龄、性别、MAS 评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	MAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
注射组	24	16	8	54.22 $\pm$ 23.15	3.31 $\pm$ 0.76
对照组	23	14	9	56.01 $\pm$ 21.73	3.40 $\pm$ 0.65

二、治疗方法

2 组均给予康复训练,注射组在此基础上辅以超声引导下 BTX-A 注射。BTX-A 为美国 Allergan 公司生产的粉针剂(商品名:保妥适),国药准字 S20070023,每安瓿含 100 U。从低温冰箱取出后尽快配药,向瓶内缓慢推注 0.9% 生理盐水稀释,稀释浓度

为 50~100 U/ml,即配即用。待注射的痉挛肌肉为腓肠肌和比目鱼肌,根据患儿需要注射的痉挛肌肉的体积和痉挛程度,计算每组肌群的注射剂量和注射位点数,最大剂量不超过 12 U/kg,每组肌群的最大注射量不超过 50 U。单点注射的最大量不超过 20 U,每位点注射的液体容积不超过 0.2 ml^[5-7]。

1. 超声定位注射:注射前,采用美国产 GE Vivid7 彩色多普勒超声诊断仪进行定位。定位时患儿取俯卧位,操作者根据断层解剖采用超声探头寻找靶肌肉,在靶肌肉的肌腹正中位置用记号笔标记,测量并记录靶肌腹至表皮的距离。注射 BTX-A 在康复科监护室集中进行,由熟悉解剖知识并经过专业培训的医生进行注射,注射前先配制 1:10 000 肾上腺素,以备偶发过敏反应时急救。具体方法:选择小腿三头肌群(腓肠肌、比目鱼肌),对患儿小腿三头肌进行反向牵拉,每块肌肉选择 4~6 个注射点,点与点间距 >2.0 cm。靶肌肉肌腹至表皮的距离 ≤ 1.5 cm,采用皮试针头;靶肌肉肌腹至表皮的距离 >1.5 cm,采用牙科专用 7 号针头。皮肤常规消毒后从标记位点处垂直进针至肌腹,每次注射前回抽注射器,防止 BTX-A 注射至血管中,由深至浅分层注射,每个位点注射 2~3 层。注射后予以心电监护 3 h,3 h 后返回普通病房,24 h 后开始康复训练。

2. 康复训练:2 组患儿在专业治疗师指导下进行康复治疗。具体训练方法为:①踝关节被动活动度(passive range of motion, PROM)训练——进行踝关节被动运动(关节活动范围不超过其正常范围),每次 30 min,每日 1 次,以充分牵拉肌腱,使肌肉放松;②肌力训练——诱发踝关节产生主动活动,如用毛刷刺激足背或胫骨前肌,诱发踝部主动背屈等,每次 20 min,每日 1 次,以提高拮抗肌的肌力;③站立与步行训练——先练习全足着地,然后练习足跟着地、蹲站练习,同时训练立位平衡、平移行走、重心转移、上下楼梯等平衡协调性训练,每次 30 min,每日 1 次。以上治疗 1 个月为 1 个疗程,2 组患儿住院接受康复训练 1 个疗程后,改为门诊康复训练,治疗 3 个月及 6 个月后进行临床复查评估,康复期间根据患儿实际情况,及时调整康复训练方案。

三、评定方法

治疗前及治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月分别采用 MAS、PROM 和粗大运动功能测试量表-88(gross motor function measure-88, GMFM-88)对患儿下肢痉挛程度进行综合评定。利用 MAS 评定患儿小腿三头肌的痉挛程度,MAS 共分为 0 级、I 级、I⁺级、II 级、III 级、IV 级,分别计 0,1,2,3,4,5 分;测量踝关节 PROM;采用 GMFM-88 对患儿站立、走跑跳功能进行评定,站立功能总分 39 分,走跑跳功能总分 72 分,每

项指标的计分方法为:完全不能做为 0 分,完成度不超过 10% 为 1 分,完成度 10% ~ 99% 为 2 分,全部完成为 3 分^[8]。

四、统计学分析

采用 SPSS 16.0 版统计学软件包进行分析,计量数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组患儿组内及组间数据比较均采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患儿治疗前、后不同时间点的 MAS 评分情况

治疗前,2 组患儿 MAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,注射组治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月后的 MAS 评分均较低($P < 0.05$);对照组除治疗 2 周后外,剩余时间点 MAS 评分与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与注射组同时间点比较,对照组各治疗时间点 MAS 评分均较高($P < 0.05$)。详见表 2。

二、2 组患儿治疗前、后不同时间点的踝关节 PROM 结果

治疗前,2 组患儿 PROM 结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,注射组治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月后的 PROM 值均减小($P < 0.05$);对照组除治疗 2 周后外,剩余时间点 PROM 值与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与注射组同时间点比较,对照组各治疗时间点 PROM 值均较高($P < 0.05$)。详见表 3。

三、2 组患儿治疗前、后不同时间点的 GMFM-88 评分情况

治疗前,2 组患儿 GMFM-88 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,注射组治疗 2 周后、1 个月后、3 个月后、6 个月后的 GMFM-88 评分均增高($P < 0.05$);对照组除治疗 2 周后外,剩余时间点 GMFM-88 评分与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与注射组同时间点比较,对照组各治疗时间点 GMFM-88 评分均较低($P < 0.05$)。详见表 4。

讨 论

痉挛是导致脑瘫患儿运动姿势异常的重要因素之一。Bottos 等^[9]认为,脑瘫患儿产生痉挛是中枢神经系统用以提高运动功能的一种“策略”,若单一采用降低痉挛的措施(如选择性脊神经根切断术),则会减弱这种代偿机制,反而有可能使患儿丧失站立和行走的能力。同时,痉挛型脑瘫患儿通常是部分肌张力过高,其剩余肌肉的张力并不高,这种局限性肌张力增高恰好符合 BTX-A 的治疗范围^[10]。本研究所选择的患儿类型为小腿三头肌痉挛所致的尖足畸形,患儿均具有一定的行走能力,且认知水平较好,可确保 BTX-A 治疗后能主动参与康复训练,以减轻腓肠肌和比目鱼肌的痉挛,纠正尖足步态,提高站立和步行能力。

肉毒毒素是厌氧芽孢肉毒杆菌在生长繁殖过程中产生的外毒素,是一种高分子嗜神经毒素,BTX 共有 7 种血清亚型(A~G 型),其中 A 型(BTX-A)作用最强,通常以神经毒素和血凝素的复合体形式存在,能选择性作用于运动终板的神经-肌肉接头,阻断神经递质和乙酰胆碱释放,引起肌肉可逆性麻痹,缓解肌肉痉挛,从而降低肌张力^[11]。因此,BTX 局部肌肉注射对中枢神经损伤后肢体痉挛状态及运动障碍的治疗有一定疗

表 2 2 组患儿治疗前、后不同时间点的 MAS 评分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
注射组	24	3.31 ± 0.76	2.27 ± 0.76 ^a	1.97 ± 0.93 ^a	1.82 ± 0.74 ^a	1.81 ± 0.82 ^a
对照组	23	3.40 ± 0.65	3.21 ± 0.73 ^b	2.86 ± 1.22 ^{ab}	2.71 ± 1.12 ^{ab}	2.38 ± 1.10 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与注射组同时间点比较,^b $P < 0.05$

表 3 2 组患儿治疗前、后不同时间点的 PROM 结果(°, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
注射组	24	108.27 ± 11.38	93.33 ± 10.78 ^a	88.42 ± 12.83 ^a	85.91 ± 11.81 ^a	84.99 ± 12.19 ^a
对照组	23	106.10 ± 11.44	104.52 ± 12.42 ^b	98.31 ± 13.72 ^{ab}	97.84 ± 12.74 ^{ab}	92.41 ± 13.67 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与注射组同时间点比较,^b $P < 0.05$

表 4 2 组患儿治疗前、后不同时间点的 GMFM-88 评分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
注射组	24	54.31 ± 10.31	66.82 ± 10.32 ^a	71.22 ± 11.04 ^a	74.01 ± 11.12 ^a	77.07 ± 12.48 ^a
对照组	23	55.62 ± 10.22	57.63 ± 10.86 ^b	62.12 ± 9.78 ^{ab}	63.13 ± 10.31 ^{ab}	69.42 ± 11.73 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与注射组同时间点比较,^b $P < 0.05$

效,在短时间内改善患者肌张力,重新建立伸、屈肌群的协调及控制功能,促进运动功能恢复,改善患者的生活质量^[12]。

本研究中,注射组治疗 2 周后,MAS 评分和 PROM 值开始显著改善,这一结论与王志娇等^[13]的研究结果相似,推测这一变化与 BTX-A 效应达到峰值有关。治疗 6 个月后,注射组患儿小腿三头肌 MAS 评分和 PROM 值与治疗 3 个月后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这一结果与蒋虹等^[14]的研究结果基本一致,推测与 BTX-A 的效应维持时间有关,也提示治疗 6 个月后可再次注射 BTX-A。注射组 GMFM 评分较治疗前持续改善,提示 BTX-A 对运动功能的改善作用较明显,推测 BTX-A 可能与康复训练之间存在某种联系。对照组除治疗 2 周后外,剩余时间点各指标与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明单一康复训练的起效时间较晚。与注射组同时点比较,对照组各指标差异均具有统计学意义($P<0.05$),说明 BTX-A 注射结合康复训练的疗效优于单纯康复治疗。虽然 BTX-A 注射本身并不能提高患儿的运动功能,但其能快速、有效地缓解肌肉痉挛,使康复训练更容易开展,不仅可减轻患儿在运动牵拉训练中的痛苦,还可大大缩短康复训练缓解肌肉痉挛所需要的时间^[15]。本研究在 BTX-A 注射 24 h 后开始进行康复训练,有效提高了患儿的运动功能水平,使 BTX-A 的化学性去神经支配效果达到最大化。值得注意的是,治疗 3 个月后,注射组 GMFM 与治疗 6 个月后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 BTX-A 对 GMFM 的改善优势逐渐减弱。

常用的 BTX-A 肌肉注射定位方法有徒手定位、超声引导定位、肌电图定位及电刺激定位等^[16-17]。本研究选用超声引导定位,其优势有:①采用超声进行靶肌肉超声定位后,在康复科监护室进行 BTX-A 注射,如果出现不良反应,易于及时处置和抢救,安全性能得到保证;② BTX-A 在使用时要求即配即用,配制后药液若搁置时间较长,其药效水平会有所降低,本研究患儿经超声定位后,BTX-A 全部在 30 min 内注射完毕,保证了药物的效价;③入选病例均为儿童,其顺应性相对较差,不易长时间配合,而超声定位时间较短,且能从一定程度上保证注射位置的准确性。在 BTX-A 的儿科应用中,其最适剂量与体重、肌肉大小及肌肉痉挛程度等有关,但注射部位的运动终板分布密度有可能是影响 BTX-A 用药剂量和效果的重要因素之一^[17]。本研究中 BTX-A 用量为 6~10 U/kg 体重,每个注射点的最大剂量不超过 20 U,至治疗结束,未发现明显副作用。

本研究结果表明,BTX-A 是一种可有效缓解痉挛的药物,BTX-A 局部注射可作为脑瘫康复的重要辅助方法之一。在康复训练基础上辅以 BTX-A 注射可纠

正痉挛型脑瘫患儿的尖足畸形,扩大踝关节活动度,显著提高患儿的粗大运动功能水平,值得临床应用、推广。此外,BTX-A 注射仍存在许多问题有待进一步研究,如影响 BTX-A 注射治疗的时效性因素、重复注射的耐药性、注射后康复训练计划及介入时机等。

参 考 文 献

- [1] 李晓捷. 实用小儿脑性瘫痪康复治疗技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:3-7.
- [2] Davis EC, Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000,69(2):143-147.
- [3] 陈秀洁,李树春. 小儿脑性瘫痪的定义、分型和诊断条件[J]. 中华物理医学与康复杂志,2007,29(5):309.
- [4] 周陶成,童光磊,张敏,等. 脑性瘫痪的临床与 MRI 表现分析[J]. 中国儿童保健杂志,2013,21(2):170-173.
- [5] 刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. 酚与肉毒毒素运动点阻滞对脑瘫患儿痉挛的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2012,34(2):120-124.
- [6] 徐开寿,燕铁斌,麦坚凝. 电刺激定位引导肉毒毒素治疗脑性瘫痪患儿踝跖屈肌群痉挛的对照研究[J]. 中华儿科杂志,2006,44(12):107-110.
- [7] 刘建军,纪树荣. 肉毒毒素在脑性瘫痪儿童康复中的应用[J]. 中华物理医学与康复杂志,2007,29(12):850-852.
- [8] 史惟,杨红,黄华玉,等. 不同粗大运动功能脑性瘫痪患儿的日常生活活动能力分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2009,31(2):91-95.
- [9] Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, et al. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment[J]. Dev Med Child Neurol,2003,45(11):758-762.
- [10] 卓大宏. 中国康复医学. 2 版[M]. 北京:华夏出版社,2003:719-720.
- [11] Depedibi R, Unlü E, Cevikol A, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin type A injection to the iliopsoas muscle in the management of children with cerebral palsy[J]. NeuroRehabilitation,2008,23(3):159-205.
- [12] de Boule K, de Almeida AT. Addressing recent concerns in comparative studies of botulinum toxin type A[J]. J Cosmet Laser Ther,2010,12(5):246-248.
- [13] 王志娇,肖农. 肉毒毒素在脑性瘫痪儿童治疗中的应用进展[J]. 中华物理医学与康复杂志,2010,32(5):397-399.
- [14] 蒋虹,徐开寿,李金玲,等. 肉毒毒素注射结合功能训练对痉挛型脑性瘫痪患儿粗大运动功能的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2008,16(5):535-536.
- [15] Desiocvere K, Molenaers G, De Cat J, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol,2007,49(1):56-61.
- [16] 彭桂兰,蔡淑英. 不同定位方式下不同剂量肉毒毒素治疗痉挛性脑瘫的疗效观察[J]. 中华神经医学杂志,2011,10(6):630-632.
- [17] 徐开寿,燕铁斌,麦坚凝. 不同定位技术引导肉毒毒素治疗脑瘫患儿踝跖屈肌群痉挛的对照研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2006,28(9):607-610.

(修回日期:2014-03-20)

(本文编辑:凌 琛)