

# A型肉毒毒素用于治疗痉挛型脑性瘫痪的临床研究

王志娇<sup>1</sup> 肖 农<sup>1</sup>

## 摘要

**目的:**探讨A型肉毒毒素注射治疗痉挛型脑性瘫痪儿童肌肉痉挛的疗效。

**方法:**选择痉挛型脑性瘫痪儿童200例,A型肉毒毒素注射组(注射组)和单纯康复治疗组(对照组)各100例。其中注射组将A型肉毒毒素准确注射到患儿痉挛肌群,注射后次日开始进行康复训练(共12周)。所有病例在治疗前及治疗后1周、2周、4周、8周、12周分别采用改良Ashworth量表、粗大运动功能量表及医师等级评价量表进行相关评价。

**结果:**注射组在注射后各观察时点肌肉痉挛改善程度和运动功能评分均优于注射前( $P<0.05$ ),注射组治疗效果明显优于对照组。

**结论:**A型肉毒毒素注射治疗可以快速、有效地缓解痉挛;注射治疗结合康复训练相较于单纯康复训练,更有助于提高运动功能、缩短治疗时间。

**关键词** A型肉毒毒素;脑性瘫痪;痉挛

中图分类号:R742.3.R722 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2011)-04-0313-06

**A clinical study on botulinum toxin A injection for spastic cerebral palsy/WANG Zhijiao,XIAO Nong//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2011, 26(4): 313—318**

## Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical value of botulinum toxin A injection for spastic cerebral palsy(CP) children.

**Method:** Two hundred patients children with spastic cerebral palsy were divided into 2 groups, a group treated with botulinum toxin A injection (injection group) treated and a group treated with rehabilitation treatment(control group). For injection group, botulinum toxin A was accurately injected into the spasticity muscle of CP children, and 24h after injection children received continuous rehabilitation training for 12 weeks. For control group, CP children received rehabilitation training only. Before treatment and 1 week, 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment, muscle spasticity and movement function were evaluated by modified Ashworth scale, gross motor function measure and physician rating scale.

**Result:** The improvement of muscle spasticity and scores of movement function in injection group were better than before treatment. The therapeutic effects in injection group were better than that in control group.

**Conclusion:** Botulinum toxin A injection could reduce CP children's spasticity quickly and effectively. Compared with simple rehabilitation training, botulinum toxin A injection in combination with rehabilitation training could improve movement function and shorten the period of treatment significantly.

**Author's address** Department of Rehabilitation Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014

**Key word** botulinum toxin A;cerebral palsy;spasticity

肉毒毒素(botulinum toxin, BTX)是由肉毒梭菌产生的一种神经毒素,通过抑制神经递质释放,具有

较强的肌肉松弛作用。7型BTX中,A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)毒力最强且最稳定,最早被用于实验研究及临床治疗。在儿童脑性瘫痪的康复治疗中,BTX-A的临床应用已受到国内外康复医师的广泛重视。

A型肉毒毒素注射治疗作为一种辅助疗法,为痉挛型脑性瘫痪儿童康复训练提供肌肉松弛的有利条件,以便通过功能训练纠正异常姿势、改善运动功能,提高生存质量<sup>[1]</sup>。本文使用A型肉毒毒素对痉挛型脑性瘫痪儿童的痉挛肌群进行注射治疗合并康复训练,疗效显著,报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

**1.1.1 纳入标准:**①符合儿童痉挛型脑性瘫痪诊断标准;②双下肢肌张力增高(每组肌群改良 Ashworth 量表分级 $\geq 2$ 级);③年龄2—8岁,能理解简单指令;④认知水平较好(Gessel 智测 IQ > 70分);⑤未经过 BTX-A 治疗,未经过外科手术。

**1.1.2 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近期服用氨基糖甙类抗生素或体温高于 38℃;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,如肌萎缩性侧索硬化;⑤存在遗传代谢性疾病,或已存在固定的关节、肌肉挛缩。

### 1.2 临床资料

2008年7月—2010年7月我院康复中心收治的符合纳入标准的脑性瘫痪儿童200例,所有患儿均存在明显肌肉痉挛(不同程度的剪刀步态和马蹄足畸形)。根据随机数字表随机分组为A型肉毒毒素注射组(注射组)和单纯康复治疗组(对照组)各100例。注射组中,男性52例,女性48例,平均年龄(48.46 $\pm$ 15.58)个月;对照组中,男性51例,女性49例,平均年龄(48.47 $\pm$ 15.20)个月。注射组和对照组年龄、性别、病程、功能障碍程度分级及改良 Ashworth 量表分级(多组肌群的均值)经统计学检验差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ),说明两组间具有齐同可比性。其中年龄、病程比较采用 *t* 检验;性别、运动障碍程度分级、改良 Ashworth 量表分级比较采用  $\chi^2$  检验。见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄(月)	性别(例)		病程(月)	运动障碍程度分级(例)			改良 Ashworth 量表分级(例)		
			男	女		Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	2级	3级	4级
注射组	100	48.46 $\pm$ 15.58	52	48	48.46 $\pm$ 15.58	20	70	10	8	50	42
对照组	100	48.47 $\pm$ 15.20	51	49	48.47 $\pm$ 15.20	24	68	8	10	42	48

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 病例分组:**注射组注射 BTX-A 后次日开始进行康复训练。注射治疗前均获得家长同意并签署知情同意书(已获得伦理委员会同意)。对照组仅采用与注射组完全相同的康复训练,未使用 BTX-A 注射治疗。

**1.3.2 稀释方法和注射剂量:**采用美国葛兰素公司生产的A型肉毒毒素粉针剂,商品名“保妥适”(国药准字 S20030099),每安培含 100U。严格按照说明书溶解方法以生理盐水稀释,稀释浓度为 50U/mL,药品配制后 4h 内用完。根据患儿需要注射的痉挛肌肉体积和痉挛程度计算每组肌群的注射剂量和注射点数。全身注射剂量在 12—25U/kg 之间,总量不超过 600U。体积较大且痉挛程度较重肌群的注射剂量在 3—6U/kg 之间,体积较小且痉挛程度较轻肌群

的注射剂量在 1—2U/kg 之间。每组肌群注射的最大量为 100U,单点注射的最大量为 50U,每点注射的液体容积不超过 0.5ml,每点扩散范围约为 1—2cm<sup>2</sup>。理想的注射点数尚无统一观点,目前公认保妥适单点注射最高剂量为 50U,如超过 50U 就需要增加注射点数。

**1.3.3 靶肌选择及定位方法:**因研究对象均存在不同程度的剪刀步态和马蹄足畸形,故注射部位主要选择双下肢内收肌群及小腿三头肌(腓肠肌、比目鱼肌)。合并有屈膝畸形或有蹲伏步态者加选腓绳肌;合并足内翻者加选胫骨前肌、胫骨后肌;合并足外翻者加选腓骨长肌、腓骨短肌;合并拇趾过伸者加选拇长伸肌。对于表浅大块的肌肉可采用徒手定位注射技术,目前常采用“反向牵拉指压法”,其定位步骤如下:①患儿取适当的体位以利于暴露注射部位并方

便助手对靶肌进行反向牵拉;②助手沿靶肌长轴反向牵拉靶肌并诱发痉挛或肌张力增高,同时注射操作者触摸按压痉挛肌肌腹;③按每1—3cm<sup>2</sup> 1个点的原则在痉挛最明显的肌腹部用记号笔定位。对深部精细复杂的肌肉则需要采用电刺激或肌电图引导的定位注射技术。电刺激定位相对应用较多,将空心肌电针插入靶肌,最初的刺激较强,以引起明显收缩或肌束抽搐为度,重置针尖以成功地减小强度,以便最小刺激引起最大抽搐。靶肌局部的肌电图可直接获得,记录近针尖处运动诱发电位的形态学及声学特征,肌束、肌腱及关节的主动和被动活动所引起的后续电位可以确定针尖位置,可区分非靶肌、避免注射风险,但临床应用不方便。

**1.3.4 康复训练:**注射24h后开始常规康复训练,训练内容主要为:①被动关节活动度训练:充分牵拉肌键,使肌肉放松,每次30min,每天2次;②肌力训练:提高痉挛肌及其拮抗肌的肌力,每次20min,每天2次;③步行训练:减重步态训练<sup>[2-3]</sup>,每次30min,每天2次,可佩戴下肢矫形器;④平衡训练:S-E-T悬吊技术训练患儿平衡功能,每次40min,每天2次。另外,具体训练内容和时间应参考患儿的年龄和体质而定。共训练12周。对照组的康复训练时间和方法同注射组。

#### 1.4 评定方法

对所有患儿治疗前及治疗后1周、2周、4周、8周、12周分别采用改良Ashworth量表(modified Ashworth scale, MAS)对患儿的肌肉痉挛程度进行评价;采用粗大运动功能量表(gross motor function measure, GMFM)<sup>[4]</sup> 88项评价患儿站立和走、跑、跳两大功能区的运动功能(研究对象均具有自主翻身、独坐及爬行的能力);采用医师等级评价量表(physician rating scale, PRS)对患儿进行姿势及步态评价。其中MAS分级为0、1级、1+级、2级、3级、4级,为了统计方便(研究数据采用多组肌群的均值,同一患儿各痉挛肌评分不同时取各肌群的平均值),分别量化为0分、1分、1.5分、2分、3分、4分。GMFM 88项评定指标分5个功能区:其中站立功能区总分为39分;走、跑、跳功能区总分为72分。不能完成记0分,完成不到10%记1分,完成10%—99%记2分,全部完成记3分。各功能区记分为:原始分/总分×

100%。PRS记分方法为:①关节(髋、膝、踝)屈曲度:正常记4分,轻度(<5°)记3分,中度(5°—20°)记2分,重度(>20°)记1分;②马蹄足:足跟着地记4分,偶尔足跟着地记3分,持续性马蹄足(功能性固定)记2分,持续性马蹄足(结构性固定)记1分;③足部:足完全放平记4分,偶尔放平记3分,外翻足记2分,内翻足记1分;④膝部:正常记3分,膝反张0°—5°记2分,膝反张>5°记1分;⑤步行速度:步速慢中有快记2分,步速慢记1分;⑥步态:足跟着地记3分,偶尔足跟着地记2分,尖足记1分。最终分值为以上6项得分的均值。

#### 1.5 统计学分析

采用SPSS16.0软件进行统计分析,所有计量资料用均数±标准差表示,采用*t*检验,等级资料采用Friedman秩和检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后肌肉痉挛程度比较

注射组治疗后的MAS量化评分与治疗前比较,差异有显著性意义( $P<0.05$ ),可见治疗后上肢肌肉痉挛程度均有所降低。对照组治疗后4周才较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ )。注射组治疗后各时点与对照组同时点比较差异均有显著性意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.2 治疗前后站立及走、跑、跳评分比较

**2.2.1 两组治疗前后站立功能评分比较:**两组治疗前评分差异无显著性意义( $P>0.05$ )。注射组治疗后4周评分较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ ),而对照组在治疗后12周评分才较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ )。注射组在治疗后4周评分较对照组差异有显著性意义( $P<0.05$ ),见表3。

**2.2.2 两组治疗前后走、跑、跳功能评分比较:**两组治疗前评分差异无显著性意义( $P>0.05$ )。注射组治疗后4周评分较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ ),而对照组在治疗后12周评分才较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ )。注射组在治疗后4周评分较对照组差异有显著性意义( $P<0.05$ ),见表4。

**2.2.3 两组治疗前后PRS量化评分比较:**两组治疗前评分差异无显著性意义( $P>0.05$ )。注射组治疗后

4周评分较治疗前差异有显著性意义( $P<0.05$ ),而对  
对照组在治疗后12周评分才较治疗前差异有显著性

意义( $P<0.05$ )。注射组在治疗后4周评分较对照组  
差异有显著性意义( $P<0.05$ ),见表5。

表2 两组患儿治疗前后MAS量化评分

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后				
		1周	2周	4周	8周	12周
注射组	3.39 ± 0.58	3.17 ± 0.65 <sup>①③</sup>	2.21 ± 0.52 <sup>①③</sup>	1.97 ± 0.46 <sup>①③</sup>	1.54 ± 0.55 <sup>①③</sup>	1.06 ± 0.58 <sup>①③</sup>
对照组	3.38 ± 0.66	3.37 ± 0.66	3.27 ± 0.75	2.62 ± 0.73 <sup>②</sup>	2.16 ± 0.74 <sup>②</sup>	1.71 ± 0.68 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较:① $P<0.05$ ,② $P<0.05$ ;③与对照组同时点比较, $P<0.05$

表3 两组患儿治疗前后站立功能评分

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后				
		1周	2周	4周	8周	12周
注射组	20.78 ± 2.87	21.02 ± 2.99	21.77 ± 3.35	26.41 ± 2.89 <sup>①③</sup>	30.52 ± 2.82 <sup>①③</sup>	35.81 ± 2.63 <sup>①③</sup>
对照组	20.36 ± 2.91	20.46 ± 3.05	20.81 ± 3.27	21.41 ± 3.13	22.72 ± 3.10	25.51 ± 2.82 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较:① $P<0.05$ ,② $P<0.05$ ;③与对照组同时点比较, $P<0.05$

表4 两组患儿治疗前后走、跑、跳功能评分

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后				
		1周	2周	4周	8周	12周
注射组	22.74 ± 3.58	24.36 ± 3.56	26.74 ± 3.41	33.74 ± 3.60 <sup>①③</sup>	40.89 ± 4.22 <sup>①③</sup>	49.50 ± 5.39 <sup>①③</sup>
对照组	22.54 ± 3.56	22.83 ± 3.56	23.74 ± 3.76	26.45 ± 3.99	29.49 ± 4.18	35.93 ± 4.51 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较:① $P<0.05$ ;③与对照组同时点比较:  $P<0.05$

表5 两组患儿治疗前后PRS量化评分

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后				
		1周	2周	4周	8周	12周
注射组	1.33 ± 0.24	1.39 ± 0.24	1.49 ± 0.29	2.48 ± 0.28 <sup>①③</sup>	2.68 ± 0.28 <sup>①③</sup>	2.95 ± 0.26 <sup>①③</sup>
对照组	1.35 ± 0.23	1.35 ± 0.24	1.41 ± 0.24	1.58 ± 0.25	1.86 ± 0.28	2.48 ± 0.29 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较:① $P<0.05$ ,② $P<0.05$ ;③与对照组同时点比较, $P<0.05$

### 3 讨论

#### 3.1 肉毒毒素在脑性瘫痪儿童治疗中的作用

肉毒毒素注射治疗本身并不能提高患儿的运动功能,但由于它能够快速、有效地缓解肌肉痉挛,使康复训练更容易进行<sup>[5]</sup>。不仅可以减轻牵拉训练给患儿带来的痛苦,而且可以大大缩短康复训练缓解肌肉痉挛所需要的时间。因而通过肉毒毒素注射治疗后结合康复训练可以更加有效地提高患儿的运动功能水平<sup>[6-8]</sup>。

本研究结果显示,注射组较对照组能够更快降低肌肉痉挛程度,并且在注射治疗后第2周痉挛程度改善最为显著(考虑与BTX-A的起效高峰时间有关)。另外在评估站立及走、跑、跳两大功能区变化中,注射组治疗后4周两大功能区评分均较治疗前差异有显著性意义,而对照组治疗后12周才较治疗前差异有显著性意义,而且注射组治疗后4周评分与对照组比较差异具有显著性意义,提示在改善运动功能方面,注射组起效更快,疗效显著优于对照组。在评价患儿步态改善方面,注射组治疗后4周

PRS评分较治疗前及对照组差异均有显著性意义;对照组治疗后12周才较治疗前差异有显著性意义,提示注射组在纠正异常姿势及改善步态方面疗效也明显优于对照组。结果说明,BTX-A注射治疗后配合康复训练与单纯康复训练相比较,不仅可以快速、有效地提高运动功能,而且可以明显地改善异常姿势,使患儿掌握正常的运动模式,从而最大限度地提高患儿运动功能水平。另外,一旦患儿异常姿势得以纠正,并且在BTX-A的有效作用时间内坚持康复训练(一般为3个月);即使过了BTX-A的作用时间,患儿的肌张力有少许上升,其异常姿势不会再次出现,其运动功能也不会出现倒退。

#### 3.2 影响治疗效果的因素

**3.2.1 病例选择:**正确选择注射患儿是有效治疗肌痉挛的关键所在,病例选择时应首先评估所选患儿在注射治疗后是否会明显改善运动功能、提高生存质量。如果存在多种畸形且不能一次性解决,应询问家长首先希望解决哪些问题,并告知家长两次注射间隔时间不能少于3个月<sup>[9]</sup>。为了达到功能性治

疗目的,如果患儿存在严重的异常姿势反射,应先进行一段时间的康复治疗以抑制其异常姿势反射,建立一定掌握平衡的能力。我们选择的研究对象均为痉挛型双瘫,存在不同程度的剪刀步态及马蹄足畸形,认知水平较好;治疗前研究对象均具有自主翻身、独坐及爬行的能力。因而确保患儿在注射治疗后能够主动参与康复训练,目的在于减轻痉挛,纠正剪刀步态、改善马蹄足,提高站立和行走能力。肌痉挛通常会涉及数块肌肉,注射前要仔细分析哪些肌肉在活动中占主导地位,仔细区分肌痉挛和肌无力引起肢体畸形的不同点。另外,注射治疗前要综合评估患儿靶肌肉及对应拮抗肌的肌力,拮抗肌肌力也较好者注射治疗后临床效果较好。

由于儿童生长发育快、可塑性强的特点,2岁以下脑性瘫痪儿童的异常姿势常可以通过运动疗法等康复治疗得以改善。故肉毒毒素适用于2岁以上步态姿势异常、严重影响正常生活的脑性瘫痪儿童。而2岁以上的患儿,年龄越小,效果越显著,疗效持续时间也越长<sup>[10]</sup>。这可能与年龄小者肌肉尚处在动力性痉挛阶段而未形成固定性挛缩有关。

**3.2.2 适宜剂量:**肉毒毒素是一种毒性极强的神经毒素,1U的保妥适约含0.4ng的活性毒素,一只小鼠腹腔内注射5—10pg的BTX-A即可致死,由此推算人的半数致死量约为3000U。在脑性瘫痪儿童痉挛肌肉的注射治疗中,往往需要多块肌肉同时进行BTX-A注射,临床一次应用的总剂量不超过6000U。应用剂量主要取决于患儿体重、肌肉体积、痉挛程度等<sup>[11-12]</sup>。目前BTX-A用于脑性瘫痪儿童的剂量一般为:全身最大剂量25U/kg<sup>[13]</sup>。体积较大肌群的最大量为6U/kg(体重),体积较小肌群的最大量为2U/kg(体重)。临床医师需要根据患儿具体情况调整注射剂量:针对体重轻、肌肉体积小、痉挛程度轻(MAS评分低)、同时注射肌肉数多、注射后肌肉肌力变弱可能性大的患儿注射剂量应考虑减量注射;反之应考虑加量注射,甚至用到最大剂量。

有研究显示<sup>[14]</sup>:BTX-A理想单位剂量与注射前MAS评分存在线性正相关关系。BTX-A理想剂量的初步计算公式:剂量=(1+系数×MAS)×体重;并进一步得出结论:小腿三头肌注射BTX-A理想剂量的计算公式为:剂量(U)=(1+1.8×MAS)×体重

(kg)。该公式仅适用于小腿三头肌,而具体临床工作中患儿注射治疗涉及肌肉较广泛,不单是小腿三头肌,应用较局限;随着定位技术的提高,很多细小肌肉,如拇长伸肌、胫骨后肌、腓骨短肌,需要同时注射,因此不能完全按照该公式计算剂量。根据靶肌肉痉挛程度和首先需要重点解决的问题,合理分配每块靶肌肉的注射剂量,尽量减少药品的浪费。

BTX-A注射治疗具有良好的安全性,但副作用的发生率仍与剂量相关,剂量越大,副作用发生率越高。由于BTX-A有抗原性,近年来主张要控制蛋白暴露程度,减少抗体出现率,应用最小有效剂量可以防止抗体的产生。这就要求在BTX-A首次注射时,尽可能采用最低的有效剂量,在取得临床疗效的基础上追求低剂量。

**3.2.3 定位技术:**肉毒毒素注射定位技术主要采用徒手定位<sup>[15]</sup>、电刺激<sup>[16-17]</sup>、肌电图引导<sup>[18]</sup>及超声定位。对于表浅大块的肌肉,可采用徒手定位,其关键是操作者必须熟练掌握解剖及关节运动学,明确肌肉的起止及痉挛表现;如果肌肉体积较小或不易定位可采用电刺激或肌电图引导。电刺激是通过引起靶肌肉收缩来确定注射部位,引导BTX-A注射到靶肌肉中神经肌肉接头密集的地方,但是操作时间长,对于配合差的患儿很难实施。肌电图是通过了解有无肌肉活动来确定注射部位,能准确定位神经肌肉接头,但是反复注射使针尖变钝,增加患儿痛苦,同时一次性肌电针头价格昂贵,临床应用不广泛。

超声引导是利用影像学来确定靶肌肉界限,可以直观观察到针尖位置,避开血管、神经,准确控制进针深度。由于BTX-A对胆碱能神经具有高亲和力,对于中小体积肌肉,通常只要将BTX-A注射到肌腹中就可以产生疗效。因而,在超声引导下,只需要明确将BTX-A准确注射到靶肌肉的肌腹中,就可以产生理想的肌肉松弛作用。不仅避免了针尖反复寻找神经肌肉接头带给患儿的痛苦,而且能准确避开血管、神经,有效避免了BTX-A注射进入血管及神经损伤。同时减少了BTX-A向临近肌肉扩散,降低了不良反应的发生率<sup>[19]</sup>。该注射技术适用于体表位置不明显的肌肉,尤其适用于精细复杂的上肢肌肉。超声引导技术不仅定位准确、安全有效,而且花费少、痛苦小,值得临床推广。Westhoff<sup>[20]</sup>等在超声

引导下对髂腰肌进行BTX-A注射治疗,定位准确、疗效显著。有研究报道<sup>[21-23]</sup>:由于唾液腺是非肌兴奋性组织,对涎腺患儿唾液腺注射BTX-A就必须在超声引导下定位。这更加说明了超声定位技术在临床应用中的重要性。国内也有较多报道关于超声引导下注射治疗肌肉痉挛具有明显疗效<sup>[24-25]</sup>,还有实验研究也有报道说明A型肉毒毒素可能诱发神经芽生作用,运动训练可促进病变肌肉超微结构改善<sup>[26]</sup>。

另外,在应用电刺激或肌电图引导定位深部精细复杂的肌肉时,由于患儿依从性差,操作时间长,建议使用镇静剂可以提高操作安全性,减少肌肉局部损伤,便于BTX-A顺利到达理想部位;对于脑电图异常(有癫痫波)患儿注射前多使用苯巴比妥,预防患儿在注射治疗中因情绪波动而诱发癫痫。

### 参考文献

[1] 黎刚,曹学兵. A型肉毒毒素治疗肌痉挛安全性与有效性的多中心临床研究[J]. 国外医学·物理医学与康复学分册, 2003, 23: 77—79.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Wright FV, Rosenbaum PL, Goldsmith CH, et al. How do changes in body functions and structures, activity, and participation relate in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2008, 50(4): 283—289.

[5] Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, et al. Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin[J]. Rev Neurol, 2007, 44: 303—309.

[6] Desloovere 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.

[7] 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.

[8] Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, et al. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(9): 620—627.

[9] 罗蓉, 毛萌. 肉毒毒素在脑性瘫痪康复中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20: 594—596.

[10] Xiao CG, Du MX, Dai C, et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable mic-

ture after SCI: preliminary results of 15 patients[J]. J Urol, 2003, 170: 1237—1241.

[11] Kinnett D. Botulinum toxin A injection in children: technique and dosing issues[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83: 59—64.

[12] 冉雄, 王航雁, 徐庆玲. 不同剂量肉毒毒素A和/或功能训练治疗痉挛型小儿脑瘫的动态对比研究[J]. 重庆医学, 2005, 34: 674—675.

[13] Willis AW, Crowner B, Brunstrom JE, et al. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49(11): 818—822.

[14] 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: 358—360.

[15] 敖丽娟, 钱菁华, 王文丽, 等. 非肌电引导下A型肉毒毒素注射治疗儿童痉挛型脑瘫的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20: 915—917.

[16] Chin TY, Natrass GR, Selber P, et al. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation[J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(3): 286—291.

[17] Childers MK. The importance of electromyographic guidance and electrical stimulation for injection of botulinum toxin[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(4): 781—792.

[18] 赵晰, 梁松, 刘洪涛. 肌电引导注射A型BTX治疗脑性瘫痪下肢肌张力障碍14例[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19: 310—311.

[19] Slawek J, Madalinski MH, Maciag-Tymecka I, et al. Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology[J]. Pol Merkuriusz Lek, 2005, 18(105): 298—302.

[20] Westhoff B, Seller K, Wild A, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle[J]. Dev Med Child Neurol, 2003, 45(12): 829—832.

[21] Kim H, Lee Y, Weiner D, et al. Botulinum toxin type A injections to salivary glands: combination with single event multilevel chemoneurolysis in 2 children with severe spastic quadriplegic cerebral palsy[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2006, 87(1): 141—144.

[22] Alatas N, Yazgan P, Ozturk A, et al. The efficacy of botulinum toxin-A in the treatment of hypersalivation in children with cerebral palsy[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2006, 16(2): 49—53.

[23] Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(11): 883—887.

[24] 杨远滨, 张倩, 王萍, 等. 脑卒中后痉挛肌注射肉毒毒素的超声及电刺激与单独电刺激两种定位方法的比较[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 903—905.

[25] 窦祖林, 欧海宁, 沈建虹, 等. 超声引导下的肉毒毒素注射对脑卒中肌痉挛的效果观察[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 219—220.

[26] 高宝勤, 王拥军, 孙异临, 等. A型肉毒毒素对痉挛性瘫痪大鼠腓肠肌作用的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 683—689.