·综述·

A型肉毒毒素注射在脑性瘫痪儿童上肢中的临床应用进展

董尚胜[1] 陈艳娟[1] 李业荣[2]

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是指出生前到出生后发育时期非进行性脑损伤所致的综合征,主要表现为中枢性运动障碍及姿势异常,伴智力、语言、心理等方面的障碍[1]。痉挛是大部分CP儿童在其一生中所需面临的问题,痉挛可以带来一系列的生理及心理上的障碍,如引起肌肉的过度收缩,减少肌肉体积,最终引起关节活动度的改变、跟腱的挛缩,所以痉挛的系统管理在其治疗方面占有重要的地位[2]。A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)具有解痉见效快、选择性强、不良反应小等优点,是众多治疗CP儿童痉挛效果明显的手段之一。自从1994年Koman等[3]第一次介绍其在CP儿童中的应用价值后,其已逐渐成为这领域的重要治疗手段之一[4]。国内外的文献,BTX-A多用于CP儿童下肢痉挛的治疗,而对其在缓解CP儿童上肢痉挛及痉挛引起的二次损伤方面的报告研究却相对较少或不够系统。这样的现状制约了BTX-A在CP儿童上肢的使用。基于现状的需要,对近年来国内外文献中有关CP儿童上肢BTX-A的使用情况进行综述,以了解其在CP儿童上肢的应用情况及一些关键性问题。

1 CP儿童上肢使用BTX-A的年龄

由于儿童生长发育快、可塑性强的特点,2岁以下CP儿童的异常姿势可通过运动疗法等康复治疗得以改善,故BTX-A作为一种辅助疗法常应用于2岁以上姿势明显异常、严重影响正常生活且为动态痉挛的CP儿童,而对于已经发生静态挛缩的肌群注射后无明显改善[5—6]。但是,现在仍未有非常充足的证据支持最佳年龄与上肢BTX-A注射疗效的关系。另外,也有一些关于小年龄段CP儿童上肢的BTX-A注射的研究,他们认为上肢BTX-A的使用不单单要考虑到手部姿势发育的问题,还要考虑到痉挛的严重程度、骨关节的变形、早期的手功能的开发等问题[7—8]。Druschel C等[9]认为BTX-A的作用是有效和安全的,2岁以下儿童应用BTX-A可易化肌肉、促进神经运动的发育。在一篇关于2岁以前CP儿童上肢BTX-A应用的系统评价中,一共纳入3篇随机对照文章,得出的结论是目前还没有有效的证据证明BTX-A可以促进2岁前儿童里程碑的发育,但有充足的证据可以说明其可以减少痉挛状态,避免挛缩和推迟手术。总之,虽然已有部分2岁以下应用BTX-A的文献发表,但仍需要更高质量的研究证明其安全性及有效性。

2 CP儿童上肢使用BTX-A的剂量及稀释方法

2.1 CP儿童上肢使用BTX-A的应用剂量

目前在CP儿童BTX-A应用过程中,多数学者认为,BTX-A的注射剂量是根据靶肌肉的体积大小和痉挛的严重程度以及药物效果的个体差异来决定。然而,在临床应用中,要确定每块肌肉的准确剂量是非常困难的,BTX-A的使用剂量多是根据经验值决定,缺乏客观的衡量指标及相关共识指南指导。因此,BTX-A在CP儿童上肢应用中至今仍未有统一的用量、浓度标准,这样的情况也使其应用普及受到了限制。回顾BTX-A在CP儿童使用的历史,其应用处理方法是建立在1997年[10]及2000年[7]的应用管理策略的基础上。国内对CP儿童BTX-A的使用也是建立在这些文献的研究基础上。普遍认为BTX-A应用于儿童的剂量[11]:一次治疗的最大总量为12U/kg体重(35kg体重以上不按此原则),总量应不超过400U,上肢不超过100U;体积较大肌群的最大量为3—6U/kg体重,体积较小肌群的最大量为1—2U/kg体重;每组肌群每次注射的最大量为50U,每点注射的最大量为10U,每点注射的液体容积不超过0.5ml,每点扩散范围约为1—2cm^2。国内外的文献中,有关BTX-A的目标剂量的研究比较少。Intiso D等[12]认为高剂量的BXT-A可以明显减少痉挛及疼痛,并且是安全的。Park等[8]对CP儿童上肢BTX-A应用的系统评价中认为,BTX-A是一种剂量依赖型神经末梢释放的乙酰胆碱抑制剂,总剂量决定了治疗的效果,但高剂量会导致相关不良反应的增加。在他们纳入的文章中,上肢的使用范围大概是0.5—3.2U/kg/臂部肌肉、0.5—4.9U/kg/前臂肌肉和0.9—1.8U/kg/内收拇指肌。在国内,于有等[13]在探讨BTX-A治疗CP儿童上肢痉挛的给药量化方法以及效果研究中,根据体质量、肌张力以及肌力的大小,计算患儿的给药剂量,其中体质量权重为:Dkg[(Dkg=体质量

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.08.025

1 江门市妇幼保健院小儿康复科,江门,529000; 2 北京军区总医院附属八一儿童医院
作者简介:董尚胜,男,硕士研究生,主治医师; 收稿日期:2016-03-02

(kg)+肱二头肌肌力(kg)],然后Ashworth分级为Ⅰ⁺级的肌群只给予基础用药量2.0U/Dkg,分级为Ⅱ、Ⅲ级的肌群给药量分别增加25%和50%,前臂及手掌用量与上臂用量各占总量50%,据此计算得出BTX-A的使用剂量。

2.2 CP儿童上肢使用BTX-A的稀释方法

BTX-A的使用剂量受体重、肌肉类型、肌肉的定位、痉挛的程度等因素影响,同时,注射时稀释浓度及局部注射的剂量会影响到治疗后BTX-A的扩散。窦祖林[14]认为标准的浓度范围是10—20U/0.1ml,注射容量为每点0.1—0.2ml。BTX-A的浓度过低会导致其从注射点扩散的可能,会导致其扩散到相邻的非目标肌肉的机会增加。在100U的保妥适®的使用中,1—2ml生理盐水的稀释是经典的推荐方法,但有部分文献使用0.5—5ml的正常生理盐水进行稀释。并且,一些最近的文献研究显示使用0.5ml的高浓度BTX-A注射有更好的反应,他们认为这些结果的改变可能是稀释方法的改变对目标肌肉与邻近的肌肉的扩散有关[15—16]。Lowe K等[17]在低剂量及高浓度的BTX-A对CP儿童上肢的运动功能的双盲随机对照研究中,稀释方法为100U/0.5ml,结果显示单独的物理及作业治疗是有效的,但使用BTX-A的部位在1个月和3个月评估的运动质量更加的显著,起到协同的作用。

3 CP儿童上肢使用BTX-A的定位方法

在CP儿童上肢的BTX-A应用中,准确的靶肌肉定位对BTX-A的疗效起决定性的作用,与BTX-A的稀释方法及使用剂量同等的重要。上肢定位技术与下肢的定位有非常多的相似,但由于上肢的肌肉体积相对较小及对BTX-A注射反应敏感性较高特点,因此定位技术也是制约其在儿童上肢应用的重要原因[18]。在相关文献中,不同的定位方法有其适用的范围,包括了体表解剖定位法、超声引导法、肌电图引导法、电刺激引导法和多种方式结合的方法,如超声结合电刺激等[3,19—20]。

最简单的方法是体表肌肉解剖定位法,它是利用体表的解剖位置找到目标的肌肉,这种方法比较适合于表浅的肌肉定位,不用太多的操作技术就可以准确地定位目标肌肉,所以也是其他定位技术应用的基础。但其在上肢深部肌肉的准确定位中,准确性非常的低。人们还是更推荐肌电图引导法或电刺激,这两种方法可以对深部肌肉准确定位,使BTX-A作用于神经运动终板上,对前臂肌群及手掌肌群都有良好的定位作用。但他们仍然是在盲视野下进行操作,可能定位于非目标肌肉的运动终板上,同时由于儿童哭闹引起的主动收缩,肌电图伪差比较大。而电刺激方面,则因不同的人电刺激的阈点不一样及儿童哭闹等原因操作困难。国内,蔡淑英等[21]观察在不同定位方式下靶肌肉注射BTX-A治疗痉挛型CP儿童上肢功能的疗效研究中,治疗组使用肌电图引导下定位,对照组使用反向徒手牵拉定位,结果BTX-A可改善痉挛型CP患儿上肢功能,但不同定位方式下治疗后疗效指标差异无显著性意义。

超声是一种实时的数字成像方法,它在正常视觉下可以呈现清晰的图像,而且没有辐射等不良反应,所以有人认为其是BTX-A最好的引导方法。超声是一种低成本的成像方法,它可以提供一个快速及相对可靠的成像来辨别目标肌肉及相邻的肌肉,从而减少了注射点的错误定位,并且可以显示深层肌肉的容积,为更加精准的用量提供依据。其无痛及无创的优点更容易被儿童们所接受。但超声的操作需要有具备一定技术资格的专业人员进行,并且超声只有肌肉的定位方法,有部分肌肉不能很好地找到神经运动终板,这也限制了其普及及使用[22—23]。王志娇等[24]在探讨超声引导下BTX-A注射治疗对CP儿童上肢肌肉痉挛的疗效中,注射组在彩色超声引导下,将BTX-A准确注射到患儿上肢痉挛肌群,结果,注射组在注射后肌肉痉挛以及上肢功能评分均优于注射前,并且痉挛程度在注射后第2周改善最明显。在可操作性及使用方面,电刺激相对于超声及肌电图的优点在于其可以快速提供一个相对准确的刺激神经运动终板的方法,对操作人员来说其不需要过于严格的肌电图的操作技术及相关资格的要求就能完成电刺激的定位操作[25]。因此,在实际的应用中要根据不同定位方法的适用范围进行合理选择。

4 CP儿童上肢痉挛及运动功能指标

4.1 BTX-A使用后的上肢痉挛指标

BTX-A使用后的上肢痉挛指标[8,26—27]包括:Ashworth量表(Ashworth scale, AS)、改善Ashworth量表(modified Ashworth scale, MAS)、主动关节活动范围(active range of motion, AROM)、被动关节活动范围(passive range of motion, PROM)、Tardieu量表(Tardieu scale, TS)、改善Tardieu量表(modified Tardieu scale, MTS)等。不同的量表在临床应用的范围不同,MTS量表可以结合关节活动度及MAS的优势,比MAS更加准确有效地评定肢体痉挛情况,更能体现痉挛的定义,但MAS更方便临床使用,所以要根据临床中需求进行合理的选择。

4.2 BTX-A使用后的上肢手功能评估方法

儿科残疾评定量表(pediatric evaluation of disability inventory, PEDI)、上肢技巧质量测试量表(quality of upper extremity skills test, QUEST)、墨尔本单侧上肢功能评估量表2(Melbourne assessment of unilateral upper limb function 2, MA2)、加拿大作业疗法评定(Canadian occupational performance measure, COPM)、目的达到量表(goal attainment scaling, GAS)、儿童功能独立性评定(functional independence measure for children, FIM)、精细运动能力测

试量表(fine motor function measure, FMFM)、Bruininks-Oseretsky运动能力测试量表(Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, BO)、治疗师上肢评定量表(upper limb physicians rating scale, PRS)等。总体而言,目前国内对BTX-A注射后的上肢功能研究较少,这与上肢功能量表在国内的普及面窄有关,这样的现状限制了国内BTX-A注射后的上肢功能研究,而更相对集中于痉挛方面的分析[5,11]。

5 BTX-A在CP儿童上肢注射后的后续治疗

美国脑性瘫痪发育医学会(American academy for cerebral palsy developmental medicine, AACPDM)中的专家一致认为,作业治疗是BTX-A治疗后的重要后续治疗,对其疗效起到明显的促进作用[28]。然而对于治疗后何时开始进行作业治疗,目前还没有一个明确的定论。相关的文献研究表明,大多数人认为在注射后的一天内进行比较适合,然而对于过早治疗会不会引起BTX-A过分扩散到邻近肌肉或更好地在目标肌肉扩散等问题并没有一个统一的结论。作业治疗可以为痉挛CP儿童痉挛缓解后的肌肉提供强化训练的机会,使常见占优势的运动模式也可得到有效的控制[29]。作业治疗师可以根据儿童的实际痉挛程度对痉挛异常模式进行引导,从而使他们改变原有的运动模式或学习更多新的运动模式。BTX-A治疗后,作业治疗师开始正常的运动功能的模式训练,包括牵拉、强化训练项目、运动学习等,并由此改善神经损伤后儿童们的关节活动度及运动功能。在考克兰图书馆(Cochrane library)的一个系列系统评价中[27],有足够的证据显示,BTX-A联合作业治疗较单独作业治疗对上肢功能恢复效果更佳。尤其是在BTX-A治疗后的6—8个月内,以目标为导向的作业训练可以强化儿童的运动功能。Lidman等[30]在其一项随机对照研究中,使用加拿大作业疗法评定量表进行评定,并对BTX-A联合作业治疗疗效进行分析,发现两者的结合较单纯BTX-A注射更加有效。

6 BTX-A在CP儿童上肢注射后的持续时间

BTX-A作用于上肢的动态变化疗效的高质量文献目前仍相对较少,普遍认为BTX-A的起效作用在注射后的72小时后,最大的作用水平是在注射后的10日到3周左右,并且持续作用可维持3—6个月。Wallen[31]的随机对照研究发现,在注射后的2周内肌肉痉挛有明显的好转,但在第6个月时又重新回到基线水平。Fehlings[32]研究有相似的结果,BTX-A治疗后的1—3个月痉挛有明显的好转,但在第6个月又回归到原来的水平。部分研究者却持有更加乐观的态度,认为BTX-A的作用或影响可以持续更长的时间。Sun等[33]对因上肢痉挛影响日常生活能力和学校功能的痉挛双瘫儿童注射BTX-A后的1年进行随访研究,在15个CP儿童的24个上肢中,痉挛的改善可以维持到1年之后,上肢的功能在前3个月表现最佳,在后面9—12个月明显恶化,但仍较注射前的基线要好。Sätilä等[34]对6例上肢注射BTX-A的CP儿童进行2年的随访发现,6个月时大部分痉挛评分都会慢慢升高,但整体会较治疗前的基线好,其中5例患儿的手功能有明显的改善。

7 BTX-A在CP儿童上肢使用的不良反应

目前认为,在推荐剂量下应用BTX-A是比较安全的,不良事件比较少,治疗剂量与中毒剂量相对较远,如眼睑痉挛的治疗剂量一般小于50U,致死量需要静脉注射3000U,并且不良反应多是一过性及比较轻微的。所以一般认为BTX-A的使用在上下肢都是比较安全的[2,14]。Shim等[35]对BTX-A与安慰剂的有效性和安全性的Meta分析中发现,使用BTX-A与使用安慰剂发生不良事件的概率并没有太大的区别。Sakzewski等[26]对42个关于上肢BTX-A注射的研究发现,大部分注射后的不良反应是比较轻微的,最常见的为一过性的头晕、呕吐及肌无力,但这些都是比较短暂的,不会对生命安全及生存质量有太大的影响。Wallen[31]在其随机对照研究中有相似的研究结果,其中2例出现注射点的酸痛,但这种不良反应是一过性的。Lowe等[36]认为重复注射上肢偏瘫患儿是安全和有效的。

总体而言,BTX-A在CP儿童的上肢应用是有效及安全的,但其在缓解痉挛及提高手功能应用方面的所适用年龄及剂量、浓度、定位方法与下肢应用策略不完全相同。因此在以后的研究中,可以借鉴下肢的应用经验,制定更加个体化的BTX-A上肢应用策略。

参考文献

[1] 唐久来,秦炯,邹丽萍,等.中国脑性瘫痪康复指南(2015):第一部分[J].中国康复医学杂志,2015,30(7):747—754.

[2] Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(1):45—66.

[3] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial[J]. J Pediatr Orthop, 1994, 14(3):299—303.

[4] 中国康复医学会.肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南(2015)[J].中国康复医学杂志,2015,30(1):595—620.

[5] 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,2010,10(5):397—399.

[6] Lin YC, Huang CY, Lin IL, et al. Evaluating functional outcomes of botulinum toxin type A injection combined with occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: A 9-month follow-up from the perspectives of both child and caregiver[J]. Plos One, 2015, 10(11):1—12.

[7] Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2009, 13(6):511—515.
[8] Park ES, Rha DW. Botulinum toxin type A injection for management of upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a literature review[J]. Yonsei Med J, 2006, 47(5): 589—603.
[9] Druschel C, Althuizes HC, Funk JF, et al. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review[J]. Toxins (Basel), 2013, 5(1):60—72.
[10] Russman BS, Tilton A, Gormley ME Jr. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment[J]. Muscle Nerve Suppl, 1997, 6(3):181—193.
[11] 徐开寿,燕铁斌.A型肉毒毒素在痉挛型脑瘫儿童治疗中的应用进展[J].中国康复医学杂志,2005,20(11):860—862.
[12] Intiso D, Simone V, Di Rienzo F, et al. High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) in adult patients with severe spasticity following brain injury and cerebral palsy[J]. NeuroRehabilitation, 2014, 34(3):515—522.
[13] 于有,韩福友,崔清波.肉毒毒素A治疗小儿上肢痉挛性脑性瘫痪:用药量化方法与效果[J].中国临床康复,2005,10(15):172—175.
[14] 窦祖林,欧海宁.痉挛肉毒毒素注射定位注射技术[M].北京:人民卫生出版社,2012.27.
[15] Francisco GE. Botulinum toxin: dosing and dilution[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(10 Suppl):S30—37.
[16] Bass Kaplan J. The Dilution Confusion: Easy Dosing for Botulinum Toxins[J]. Plast Surg Nurs, 2016, 36(1):24—27.
[17] Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(3):170—175.
[18] Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy[J]. Toxins (Basel), 2015, 7(5):1629—1648.
[19] Chin TY, Nattrass 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.
[20] Camplan S, Benard V, Leroy F. Contribution of ultrasound to confirm the injection sites of botulinum toxin identified by electrostimulation in the treatment of spasticity of the biceps brachii and brachial muscles[J]. Annals of Physical & Rehabilitation Medicine, 2015, 58(10):e77—e77.
[21] 蔡淑英,彭桂兰.不同定位方式下肉毒素治疗儿童痉挛型脑瘫上肢功能的疗效[J].中国优生与遗传杂志,2013,10(4):150—151.
[22] Lungren MP, Halula S, Coyne S, et al. Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Type A Salivary Gland Injection in Children for Refractory Sialorrhea: 10-Year Experience at a Large Tertiary Children's Hospital[J]. Pediatr Neurol, 2016, 54(12):70—75.
[23] Willenborg MJ, Shilt JS, Smith BP, et al. Technique for iliopsoas ultrasound-guided active electromyography-directed botulinum a toxin injection in cerebral palsy[J]. J Pediatr Orthop, 2002, 22(2):165—168.
[24] 王志娇,肖农.超声引导下肉毒毒素注射治疗脑性瘫痪儿童上肢痉挛的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(7): 535—539.
[25] 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.
[26] Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN. Efficacy of upper limb interventions for children with unilateral cerebral palsy: Systematic review and meta-analysis update[J]. Pediatrics, 2014, 133(1):e175—e204.
[27] Xiu RW, University L, Chang an University, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE)[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, 65(1):121—126.
[28] Lannin N, Scheinberg A, Clark K. AACPDM systematic review of the effectiveness of therapy for children with cerebral palsy after botulinum toxin A injections[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(6):533—539.
[29] Kinnear BZ. Physical therapies as an adjunct to Botulinum toxin-A injection of the upper or lower limb in adults following neurological impairment[J]. Syst Rev, 2012, 1(1):29.
[30] Lidman G, Nachemson A, Peny-Dahlstrand M, et al. Botulinum toxin A injections and occupational therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(8): 754—761.
[31] Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007, 88(1):1—10.
[32] Fehlings D, Rang M, Glazier J, et al. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. J Pediatr, 2000, 137(3):331—337.
[33] Sun LJ, Bum LK, Ryun LY, et al. Botulinum toxin treatment on upper limb function in school age children with bilateral spastic cerebral palsy: one year follow-up[J]. Ann Rehabil Med, 2013, 37(3):328—335.
[34] Sätilä H, Kotamäki A, Koivikko M, et al. Upper limb function after botulinum toxin A treatment in cerebral palsy: two years follow-up of six cases[J]. Pediatr Rehabil, 2006, 9(3):247—258.
[35] Shim SR, Cho YJ, Shin IS, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(1):19—30.
[36] Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49(11):823—829.