·临床研究·

不同剂量A型肉毒毒素注射缓解脑性瘫痪患儿腓绳肌痉挛的前瞻性研究*

朱登纳¹ 安爽¹ 王明梅¹ 王军¹ 张玮¹ 李三松¹ 唐国皓¹
张广宇¹ 杨永辉¹ 杨磊¹ 赵云霞¹ 李平¹ 马娜¹

摘要

目的:观察常规康复治疗与不同剂量A型肉毒毒素(BTX-A)注射缓解痉挛型脑瘫患儿腓绳肌痉挛的临床疗效、肌肉形态改变及不良反应。

方法:按随机数字表法分组,最终纳入78例腓绳肌痉挛脑瘫患儿。常规康复组为A组,21例;BTX-A注射组为B、C、D组,分别为19、18、20例,注射剂量分别为3U/kg、4U/kg、5U/kg。治疗前后1、3、6、12个月,采用改良Ashworth痉挛分级量表(MAS)、表面肌电图被动状态积分肌电值(iEMG)评定腓绳肌的痉挛程度;彩色多普勒超声仪测量腓绳肌的肌肉形态;粗大运动评定量表(GMFM)评定运动功能。

结果:在MAS分级、iEMG数值方面,BTX-A注射组治疗后各时间点低于常规康复组($P<0.05$),不同剂量组之间无显著性意义($P>0.05$);在GMFM评分方面,BTX-A注射组与常规康复组在各时间点之间差异有显著性意义($P<0.05$);在肌肉形态方面,不同剂量组与常规康复组治疗后各时间点半腱肌的横截面积及肌纤维长度无差异($P>0.05$)。不同剂量组治疗后均无明显不良反应。

结论:BTX-A注射组缓解脑瘫患儿腓绳肌痉挛优于常规康复组且未影响肌肉发育,不同注射剂量在临床疗效、肌肉形态改变和不良反应上均无显著差异。

关键词 A型肉毒毒素;脑性瘫痪;腓绳肌;痉挛

中图分类号:R742.3, R722 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-05-0506-07

Effects of different doses of botulinum toxin type A injection in hamstring spasm in children with spastic cerebral palsy: A prospective study/ZHU Dengna, AN Shuang, WANG Mingmei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(5): 506—512

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy, muscle morphological changes and adverse reactions after routine rehabilitation therapy and different doses of botulinum toxin type A (BTX-A) injection in the treatment of hamstring spasm in children with spastic cerebral palsy.

Method: According to the random numerical table method, 78 cases of cerebral palsy with the popliteal spasm were finally included. The routine rehabilitation group was group A, 21 cases. The BTX-A injection groups were group B, C and D. The corresponding cases were 19, 18 and 20. The corresponding doses were 3U/kg, 4U/kg, and 5U/kg. Before treatment and 1, 2, 3, 6 and 12 months after treatment, modified Ashworth spasm rating scale (MAS) and table facial electromyography passive state integral electromyography (iEMG) were used to assess the spasm of the hamstring muscle, the muscle shape of the hamstring muscle was measured by color doppler ultrasonography, and the gross motion rating scale (GMFM) was used to evaluate motor function.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.05.003

*基金项目:郑州市科学技术局普通科技攻关项目(2015)(153PKJGG164)

1 郑州大学第三附属医院儿童康复科/河南省小儿脑损伤重点实验室/郑州市儿童脑瘫防治重点实验室,河南郑州,450052

作者简介:朱登纳,男,博士,主任医师,教授; 收稿日期:2017-09-14

Result: Compared with the conventional treatment group, the BTX-A injection groups had significantly greater reductions in MAS score and iEMG value at each point in time ($P<0.05$), and there was no statistical significance among the different dosage groups ($P>0.05$). In terms of GMFM score, there were statistically significant differences between BTX-A injection group and routine rehabilitation group at each point in time($P<0.05$). In terms of muscle morphology, there were no significant difference among different dose groups and conventional rehabilitation group in the cross-sectional area of the tendon and the length of muscle fiber ($P>0.05$). No serious adverse reactions related to BTX-A injection were found.

Conclusion: BTX-A injection was superior to conventional rehabilitation group in alleviating hamstring spasm in children with spastic cerebral palsy and didn't affect muscle development. There was no significant difference on clinical efficacy, muscle morphological change and adverse reaction at each time point among the different doses of BTX-A injection.

Author's address Dept. of Children's Rehabilitation, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 450052

Key word Botulinum toxin Type A;cerebral palsy;hamstring;spasm

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP, 简称脑瘫),是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群。痉挛型脑瘫为常见类型,约占总数的60%—70%^[1]。肌肉痉挛是其主要表现,也是导致运动障碍的主要原因。当腓绳肌痉挛时可出现下肢伸直受限、长坐位受限、蹲伏步态等异常姿势^[2-3]。A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)作为一种安全有效的治疗痉挛的方法广泛应用于临床^[4-6]。但对于注射剂量的选择及对肌肉形态学的影响报道不多,本研究旨在讨论不同剂量BTX-A注射治疗痉挛型脑瘫患儿腓绳肌群的临床疗效,肌肉形态改变及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2015年6月—2016年6月于郑州大学第三附属医院儿童康复科住院治疗、存在腓绳肌痉挛的

痉挛型脑瘫患儿96例,年龄2—4岁,粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)分级为I—Ⅲ级。按随机数字表法随机分为A、B、C、D 4组,每组各24例。因各种原因18例患儿脱落、失访,最终78例患儿纳入研究。其中A组21例,B组19例,C组18例,D组20例。患儿年龄、性别、痉挛型脑瘫分型、GMFCS分级等因素,均显示4组间差异无显著性意义,资料均衡性良好。见表1。

入组标准:①符合第十三届全国小儿脑瘫康复学术会议脑瘫的诊断标准,且分型为痉挛型^[1];②年龄在2—4岁之间者;③GMFCS分级为I—Ⅲ级;④采用改良Ashworth 痉挛分级量表(modified Ashworth spasticity scale, MAS)为I—Ⅲ级;⑤近6个月未行BTX-A注射;⑥腓绳肌痉挛,既往未接受过手术治疗;⑦家属同意进行BTX-A注射治疗,能够按要求进行康复治疗并签署知情同意书。

表1 腓绳肌痉挛患儿4组治疗方案临床资料

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

因素	A组	B组	C组	D组	P
年龄(月)	33.21±8.49	33.26±8.89	33.45±8.68	33.70±9.04	0.99
性别(男/女,例)	14/7	13/6	12/6	13/7	0.58
痉挛型脑瘫分型(例)					
痉挛型偏瘫	5	3	2	5	0.37
痉挛型双瘫	11	10	9	11	
痉挛型四肢瘫	5	6	7	4	
GMFCS分级(例)					
I级	5	4	5	4	0.78
II级	8	8	6	8	
III级	8	7	7	8	

注:A、B、C、D组例数分别是21、19、18和20例,对应的肢体数分别为37、35、34和35个。

排除标准:①过敏体质、严重肝肾功能不全;②存在神经肌肉接头病变;③发热;④1周内使用某些加重神经肌肉接头传递障碍的药物及氨基糖甙类抗生素;⑤存在关节固定、注射肌群挛缩严重;⑥有肉毒素过敏史。

脱落病例标准及处理:入组病例因各种原因脱落18例,其中未按照规定康复方案治疗者6例,未坚持4个疗程康复治疗者4例,因合并呼吸道、消化道感染影响康复治疗者2例,6个月后再次注射者2例,未明原因而失访者4例。

本研究已通过郑州大学第三附属医院伦理委员会批准,批准文号:2015 医学伦理审查第(02)号。

1.2 治疗方法

A组仅接受常规康复治疗,B、C、D组超声引导下BTX-A注射24h后均接受与A组相同的综合康复训练。根据4组患儿情况适配踝足矫正器(ankle-foot orthosis, AFO)。B、C、D组在BTX-A注射1—2周后适配。

1.2.1 常规康复:主要为腓绳肌的牵伸锻炼和拮抗肌股四头肌肌力锻炼,训练项目含运动、被动关节活动、肌力、步行、平衡训练等方面。具体康复包括:①运动疗法,应用Vojta、Bobath等,通过负重、被动活动等手法降低靶肌肉的肌张力,提高拮抗肌肌力;通过主动运动、被动运动和牵拉等方法扩大膝关节活动度;通过反射性抑制方法抑制痉挛型脑瘫患儿的异常姿势,促进正常姿势和运动功能的发育,每日1次,每周5次,每次40min。②蜡疗,采用蜡饼法,温度为45—50℃,包敷于腓绳肌处,每日1次,每周5次,每次30min。③神经肌肉电刺激疗法,刺激腓绳肌的拮抗肌股四头肌,频率1Hz,脉宽100ms,每日1次,每周5次,每次20min。④低频脉冲痉挛肌治疗仪,刺激腓绳肌肌腹的近端和远端,频率3—5Hz,每日1次,每周5次,每次30min。⑤推拿治疗,由统一培训的推拿师操作,每日1次,每周5次,每次30min。以上治疗均3周为1疗程,疗程间隔10—14天,共4个疗程。

1.2.2 超声引导下BTX-A注射:用GE Logiq P5彩色多普勒超声仪进行定位、6—12MHz高频线阵探头,探头经无菌处理。统一采用A型肉毒毒素粉针保妥适(美国Allergan公司生产),每支含BTX-A

100U,2—8℃避光保存。使用时将其100U溶解于生理盐水2ml(浓度为50U/ml),配制后2—8℃冷藏保存,4h内使用。腓绳肌肌群注射剂量分别为B组3U/kg;C组4U/kg;D组5U/kg,全身总量<20U/kg(或<400U),注射点间距离>2cm。一般选取3—5个注射点^[7-8],分别对半膜肌、半腱肌和股二头肌进行药物注射,股二头肌注射药物剂量为半膜肌、半腱肌药物剂量的一半^[9]。注射期间备用肾上腺素等急救物品。注射后留院半小时观察患儿的生命体征及精神状态的变化。

1.3 疗效评估

在治疗前和治疗后1、3、6、12个月由同1名治疗师在单盲状态下评估4组患儿情况。

1.3.1 改良MAS分级评定痉挛程度:采用MAS分级评定腓绳肌的痉挛程度,改良MAS分级转化为计算资料:I级为1, I⁺级为2, II级为3, III级为4。

1.3.2 表面肌电图测试肌张力:采用表面肌电图中的积分肌电值(gastrocnemiussoleus muscle integrated electromyogram, iEMG)数值测定评估腓绳肌的肌张力。腓绳肌测试取仰卧位,使患儿尽量放松、避免哭闹,以示波器上肌电信号平稳为标准。测试过程中测试者牵拉患儿膝关节运动2—3遍,使患儿膝关节达到最大伸展度。取平均值记录。每次测量均使用同一机器、同一测试者以减少人为误差。分析指标:被动状态下膝关节伸展的iEMG数值。

1.3.3 超声测量肌肉形态:采用超声测量腓绳肌的肌肉形态。测量时注意超声的探头应垂直于皮肤表面,通过超声导电胶充分接触皮肤而不压迫软组织。最大等长收缩时,选取半腱肌肌肉最丰厚处的超声图像,利用超声设备自带软件测量肌肉横截面积。将超声图像导入计算机,利用图像处理软件划分肌膜、肌肉、肌腱、骨骼等不同部位,测量肌纤维长度等参数。每一图像数据均测量3次,取其平均值进行分析以减小误差。沿肌纤维走向设定长度和角度,视野外肌纤维按平行四边形模型延长计算。整个肌纤维长度 L_r 可以通过平行四边形模拟的下述公式实现: $L_r=L_m+MT_1/\sin\alpha+MT_2/\sin\alpha$ (肌束与腱膜间的角度 α 为羽状肌的肌纤维角度, MT_1 和 MT_2 是两段肌肉深度, L_m 仅为超声探头可视部分肌纤维, L_f 为整个肌纤维长度)^[10]。分析指标:最大等长收缩时半

腱肌的肌肉厚度和肌纤维长度。

1.3.4 粗大运动功能测试评定:采用粗大运动功能测试量表(gross motor function measure-88, GM-FM-88)评价患儿的粗大运动功能。不能完成记0分,完成度不超过10%记1分,完成度10%—99%记2分,全部完成记3分。各功能区记分方法:各功能区实际得分/各功能区总分 $\times 100\%$ 。

1.3.5 随访:以注射日为随访起点,BTX-A注射后1、3、6、12个月随访,随访内容包括患儿MAS分级、sEMG数值、超声图像采集、GMFM评分和不良反应。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计学分析,资料用均数 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用秩和检验,多个不同时间点比较采用重复测量的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 MAS分级比较

4组治疗前MAS分级比较,差异无显著性意义,具有可比性($F=0.35, P=0.91 > 0.05$)。4组组内比较显示,与治疗前相比,各组治疗后各时间点MAS分级降低有显著性意义($F=14.16, P < 0.05$)。4组组间比较显示,B、C、D组治疗后各时间MAS分级均低于A组(均 $P < 0.05$),其中以1个月时降低最明显,之后随治疗时间延长稍有增高但治疗后12个月仍低于治疗前水平($P < 0.05$)。B、C、D组组间比较显示,在治疗后各时间MAS分级差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 sEMG被动状态iEMG数值比较

4组治疗前sEMG被动状态iEMG数值比较,具有可比性($F=0.62, P > 0.05$)。4组治疗前后各时间sEMG被动状态数值降低有显著性意义($F=99.70,$

$P < 0.05$)。4组组间比较显示,B、C、D组sEMG被动状态iEMG数值在治疗后各时间点均低于A组($P < 0.05$),其中以3个月时的数值最低,治疗后6、12个月趋于稳定($P > 0.05$)。B、C、D组组间比较显示,在治疗后各时间sEMG被动状态iEMG数值差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 半腱肌的肌肉形态比较

4组治疗前半腱肌的肌肉横截面积和肌纤维长度比较,差异无显著性意义($F_{\text{面积}}=0.67, P_{\text{面积}} > 0.05; F_{\text{长度}}=0.53, P_{\text{长度}} > 0.05$)。横截面积:4组组内比较显示,与治疗前相比,各组治疗后1个月半腱肌的肌肉横截面积未见变化($P > 0.05$),3、6、12个月增长较治疗前有显著性意义($P < 0.05$)。4组组间比较显示,在治疗后各时间半腱肌的肌肉横截面积增长差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表4。肌纤维长度:4组组内比较显示,与治疗前相比,各组治疗后各时间半腱肌的肌纤维长度增长有显著性意义($P < 0.05$)。4组组间比较显示,在治疗后各时间半腱肌的肌纤维长度增长无显著性意义($P > 0.05$)。见表5。

2.4 GMFM-88评分比较

4组治疗前GMFM-88评分比较,差异无显著性意义,具有可比性($F=1.69, P > 0.05$)。4组组内比较显示,治疗后的1个月,A组GMFM-88评分未见显著增高($P > 0.05$),B、C、D组评分下降($P < 0.05$),4组于3、6、12个月时评分逐渐上升,3个月增高显著。4组组间比较显示,B、C、D组治疗后3、6、12个月GMFM-88评分高于A组,差异有显著性意义(均 $P < 0.05$)。B、C、D组组间比较显示,在治疗后各时间评分差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表6。

2.5 不良反应

B、C、D组BTX-A注射后最常见的不良反应为一过性不同程度肌力下降(77.19%,44/57,例),2—4周后均可恢复,1例患儿最迟2个月恢复肌力;2例患儿出现流感样症状,对症处理后3d消退;1例患儿出现局部红色斑点样皮疹,无其他伴随现象,未给予处理后2d自行消退;未见局部感染及过敏性休克。

3 讨论

痉挛可导致感觉运动系统的功能障碍,其特征是速度依赖性的肌张力增高并伴随腱反射亢进,是

表2 患儿治疗前后MAS分级比较 ($\bar{x} \pm s$,级)

组别	肢体数	治疗前	治疗后			
			1个月	3个月	6个月	12个月
A组	37	3.0 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.6 ^②
B组	35	2.9 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.7 ^①	1.6 $\pm$ 0.5 ^①	1.7 $\pm$ 0.3 ^①	1.9 $\pm$ 0.4 ^{①②}
C组	34	3.0 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.6 ^①	1.8 $\pm$ 0.4 ^①	1.8 $\pm$ 0.5 ^①	2.0 $\pm$ 0.4 ^{①②}
D组	35	3.0 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.6 ^①	1.7 $\pm$ 0.5 ^①	1.8 $\pm$ 0.4 ^①	2.0 $\pm$ 0.3 ^{①②}

注:①治疗后各时间B、C、D组组间比较, $F=14.17, P > 0.05$;②与治疗前组内比较, $F=0.22, P < 0.05$

表3 患儿治疗前后sEMG被动状态iEMG数值比较

($\bar{x}\pm s, \mu V$)

组别	肢体数	治疗前	治疗后			
			1个月	3个月	6个月	12个月
A组	37	28.4±6.3	27.3±8.1	26.2±7.4	25.5±6.3	25.4±5.0
B组	35	27.9±7.1	23.6±6.4 ^①	16.9±5.7 ^{①②}	17.0±7.7 ^{①②}	17.1±6.9 ^{①②}
C组	34	29.0±6.5	23.4±8.2 ^①	17.1±6.3 ^{①②}	17.1±6.8 ^{①②}	17.1±7.6 ^{①②}
D组	35	27.9±8.0	23.7±7.6 ^①	17.0±6.9 ^{①②}	17.0±6.9 ^{①②}	17.0±8.1 ^{①②}

注:①治疗后各时间B、C、D组组间比较, $F=7.52, P>0.05$; ②B、C、D组治疗后3、6、12个月组内比较, $F=16.41, P>0.05$

表4 患儿治疗前后半腱肌的肌肉横截面积

($\bar{x}\pm s, cm^2$)

组别	肢体数	治疗前	治疗后			
			1个月	3个月	6个月	12个月
A组	37	0.50±0.04	0.50±0.06 ^①	0.54±0.06 ^②	0.60±0.06 ^②	0.70±0.08 ^②
B组	35	0.51±0.08	0.51±0.08 ^①	0.55±0.05 ^②	0.61±0.07 ^②	0.68±0.07 ^②
C组	34	0.50±0.06	0.50±0.07 ^①	0.53±0.04 ^②	0.59±0.05 ^②	0.71±0.07 ^②
D组	35	0.49±0.08	0.49±0.08 ^①	0.54±0.06 ^②	0.60±0.08 ^②	0.69±0.06 ^②

注:①与治疗前组内比较, $F=0.98, P>0.05$; ②4组治疗后前后3、6、12个月组内比较, $F=7.18, P<0.05$

表5 患儿治疗后半腱肌的肌纤维长度

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

组别	肢体数	治疗前	治疗后			
			1个月	3个月	6个月	12个月
A组	37	0.76±0.24	0.78±0.24	0.80±0.16	0.83±0.21	0.93±0.18
B组	35	0.74±0.18	0.77±0.13	0.78±0.25	0.82±0.17	0.98±0.23
C组	34	0.78±0.16	0.79±0.18	0.82±0.24	0.86±0.25	1.01±0.22
D组	35	0.77±0.18	0.79±0.17	0.81±0.16	0.85±0.18	0.96±0.16

注:4组治疗后半腱肌的肌纤维长度有交互作用($F=68.40, P<0.05$)。4组治疗后各时间肌纤维长度组间比较 $P>0.05$

表6 患儿治疗后GMFM-88比较

($\bar{x}\pm s, 分$)

组别	肢体数	治疗前	治疗后			
			1个月	3个月	6个月	12个月
A组	21	40±9	41±7 ^①	47±11	51±8	54±8
B组	19	38±10	29±9 ^{②③}	61±8 ^③	67±6 ^③	69±5 ^③
C组	18	39±11	28±11 ^{②③}	59±9 ^③	61±9 ^③	64±9 ^③
D组	20	40±8	32±10 ^{②③}	62±7 ^③	65±7 ^③	67±7 ^③

注:①治疗前组内比较, $F=6.43, P>0.05$; ②与治疗前组内比较, $P<0.05$; ③治疗后各时间B、C、D组组间比较, $F=0.56, P>0.05$

肌肉牵张反射亢进所致,也是上运动神经元损伤的表现之一^[11]。很多上运动神经元损伤都存在严重的痉挛症状,特别是严重的异常痉挛模式的存在,使患者无法行走、转移困难,出现异常姿势与平衡障碍,严重影响日常生活活动能力及生存质量。脑瘫儿童肌肉痉挛时,运动发育的未成熟性,以及发育向异常方向发展、强化而固定的“顺应性”等趋势最强,是迅速形成自我运动模式的关键时期。缓解这个时期的肌肉痉挛,对于纠正异常姿势、形成正确的步态具有重要意义。

BTX-A是一种强有力的肌肉松弛剂,注射后药物在肌肉中弥散,阻滞神经突触乙酰胆碱的释放,从而缓解肌肉痉挛。BTX-A注射已成为目前治疗儿童肌痉挛常用的安全有效的方法,及时应用还可预防

挛缩与畸形的进一步发展^[12]。

本研究的观察对象是常规康复组和不同剂量BTX-A注射组。研究结果显示:在缓解痉挛方面,BTX-A注射组在降低MAS评分和iEMG数值方面优于常规康复组,不同剂量组之间无显著差异。BTX-A注射后1个月MAS分级下降达到高峰,3个月时已有所回升,12个月时仍低于治疗前水平。这与Smith SJ等^[13]报道的BTX-A在肌肉中2—4周达到药效峰值、维持药效3—6个月相一致。12个月后仍低于治疗前水平,证明BTX-A注射可在较长时期内对脑瘫患儿肌张力起改善作用。同时与Hoare等^[14]报道BTX-A注射结合多种康复手段能更好地改善患儿肢体功能相一致。sEMG一般测量患儿静息状态、被动状态、主动状态下3组数值,因患儿易哭闹紧张,配合度较差,故选取被动活动状态积分肌电值(iEMG)作为观察指标。本研究显示注射BTX-A后3个月sEMG被动状态iEMG数值下降达到高峰,6、12个月变化未见显著差异。说明表面肌电图被动iEMG数值与MAS具有相关性,并且在改善以后可保持稳定。

以往肌肉形态的测量多依赖MRI、CT等技术,

然而由于MRI成本较高、CT检查暴露于电离辐射等不便操作以及检查地点受限等因素的存在,导致在肌肉检测领域的开展受限,故学者们开始把目光投向超声成像技术。超声检测是一种实时和便捷的成像方法,具有对人体无创、无痛苦、无辐射、结果直观及不受检查地点约束等优点,因此在人体肌肉形态测量领域得以广泛应用。超声在分析和评估肌肉形态上可以提供丰富和有意义的信息,能够较清晰的显示出肌肉的形态和结构,更便于观察患儿治疗前后肌肉的动态变化。Barber等^[15]在2013年首次报道了2—5岁的脑瘫患儿腓肠肌注射BTX-A后肌肉形态在12个月内的变化,研究显示脑瘫患儿肌体积及肌长度比正常同龄儿比较减少22%,并且单次注射和重复注射的肌肉形态未见明显差异。为了探索不同剂量BTX-A针注射对肌肉形态有无影响,本研究选取位置相对表浅便于观察的羽状肌同时是腓绳肌的关键肌半腱肌为观察对象。在肌肉的横截面积及肌纤维长度方面,常规康复组与不同剂量BTX-A注射组治疗后各时间无显著差异。治疗后1个月,肌肉横截面积未出现增长,但肌纤维出现增长,4组与治疗后3、6、12个月半腱肌肌肉横截面积、肌纤维长度均有交互作用。肌肉横截面积增大,肌肉的发力潜能增加;肌纤维长度增加,提示肌肉收缩速度可能因此而增快^[16]。说明患儿1个月时仍受BTX-A注射一过性肌无力的影响,或者由于观察时间所限,患儿肌肉横截面积未发生变化。但不影响患儿肌纤维长度的增长。随着治疗时间的延长,横截面积及肌纤维长度均持续增长,提示BTX-A注射与常规康复组相比,并未影响肌肉发育。

在粗大运动功能评定方面,GMFM-88评分在治疗1个月时,A组未见显著增高,BTX-A组出现下降,之后随着治疗时间的延长逐渐增高。4组于3个月时出现增高,并且B、C、D组显著高于A组。BTX-A注射在开始的1个月因受到肌无力的影响,粗大运动功能没有改善,但随着治疗时间的延长,BTX-A注射组较常规康复组效果明显。粗大运动功能的改善并未随着肌张力后期的恢复而出现倒退,说明肌张力对粗大运动功能的改善仅是影响因素之一,肌力的提高与正确姿势的恢复对患儿起持续影响的作用^[17]。

在不良反应方面,BTX-A注射组最常见的为一过性的肌力下降。长期随访未见明显不良反应,且其不同剂量组之间未见明显的聚集现象,说明在BTX-A注射是相对安全的且不同剂量组之间是没有差异的。

研究显示大剂量或反复多次BTX-A注射是抗体产生并造成耐药性的因素^[18-19]。国内研究发现,BTX-A剂量为3U/kg,较1U/kg及2U/kg疗效好,且疗效维持时间长^[20]。本实验提示在儿童大块肌肉群中,BTX-A剂量在3—5U/kg之间,BTX-A在达到有效剂量后,加大剂量并不能增加临床疗效。并且不同剂量组之间治疗后各项疗效指标差异无显著性意义。从临床疗效、肌肉形态的改变、不良反应等方面因素考虑,在准确定位、治疗有效的前提下,选择BTX-A注射且选择最小剂量即3U/kg注射即可。

总之,BTX-A注射组缓解脑瘫患儿腓绳肌痉挛优于常规康复组且未影响肌肉发育,不同剂量BTX-A注射在临床疗效、肌肉形态改变和不良反应上无显著差异。但本研究尚存在入组患儿年龄局限、例数较少、随访时间短等不足之处,下一步将组织大样本、多中心的研究,来探索BTX-A治疗脑瘫儿童的肌痉挛的最佳剂量。

参考文献

- [1] 李晓捷,唐久来,马丙祥,等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1520.
- [2] Moller E, Pedersen SA, Vinicoff PG, et al. Onabotulinumtoxin A Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy: A Prospective, Longitudinal Open-Label Study[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(7): 2481—2493.
- [3] Lowe K, Novak I, Cusick A, et al. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy [J]. *Child Neurol*, 2006, 48(3): 170—175.
- [4] Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy[J]. *Arch Dis Child*, 2000, 83(8): 481-487.
- [5] Wilken B, Aslami B, Backes H, et al. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B[J]. *Neuropediatrics*, 2008, 39(1-2): 200—204.
- [6] Porte M, Chaleat-Valayer E, Patte K, et al. Relevance of in-

- traglandular injections of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A review[J]. Eur Paediatr Neurol, 2014, 18(5): 649—657.
- [7] O' Flaherty SJ, Janakan V, Morrow AM, et al. Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy[J]. Child Neurol, 2011, 53(2): 125—130.
- [8] Basciani M, Di Rienzo F, Fontana A, et al. Botulinum toxin type B for sialorrhea in children with cerebral palsy: A randomized trial comparing three doses[J]. Child Neurol, 2011, 53(1): 559—564.
- [9] Schroeder AS, Kling T, Huss K, et al. Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: A focus on effectiveness and therapy adherence[J]. Neuropediatrics, 2012, 43(3): 27—36.
- [10] 刘鹏, 王艳君, 毛玉蓉, 等. 脑卒中后胫骨前肌形态结构与肌力变化的超声评估[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(8): 703—707.
- [11] 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.
- [12] Nordgarden H, Osterhus I, Moystad A, et al. Drooling: Are botulinum toxin injections into the major salivary glands a good treatment option? [J]. Child Neurol, 2012, 27(2): 458—464.
- [13] Smith SJ, Ellis E, White S, et al. A double-blind placebo controlled study of botulinum toxin in upper limbs spasticity after stroke or head injury[J]. Clin Rehabil, 2000, 14(1): 5—13.
- [14] Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, 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 Syst Rev, 2010, (1): 34—69.
- [15] Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, et al. The effects of botulinum toxin injection frequency on calf muscle growth in young children with spastic cerebral palsy: a 12-month prospective study[J]. Child Orthop, 2013, 7(5): 425—433.
- [16] Thom JM, Morse CI, Birch KM, et al. Influence of muscle architecture on the torque and power-velocity characteristics of young and elderly men[J]. Eur J Appl Physiol, 2007, 100(5): 613—619.
- [17] Erasmus CE, Scheffer AR, van Hulst K, et al. Does motor performance matter in botulinum toxin efficacy for drooling? [J]. Pediatr Neurol, 2011, 45(5): 95—99.
- [18] Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy(an evidence-based review)[J]. Neurology, 2010, 74(26): 336—343.
- [19] 牛国辉, 张晓莉, 朱登纳, 等. 不同剂量A型肉毒毒素注射治疗脑性瘫痪尖足的疗效对比研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 720—724.
- [20] Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, et al. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(8): 1156—1162.

北京大学第二届全国运动神经元病诊治技术新进展学习班 招生通知

北京大学第三医院神经内科主办的“北京大学第二届全国运动神经元病(MND)诊治技术新进展学习班”拟于2018年7月23—27日在北京举行。本学习班集中了北京大学神经病学诊治领域雄厚的师资力量,并邀请国内知名专家共同参与授课。学习班内容包括MND的基础研究,临床电生理技术、认知筛查等在MND的诊断治疗中的应用,以及MND相关的营养支持、呼吸管理、精神心理支持及康复等,欢迎全国神经内科、电生理检查室、康复科、精神心理科及其他相关科室的医技人员参加。国家级继续医学教育I类7学分。

E-mail: bssn1706@sina.com, 联系电话: 15901312366, 张华纲; 01082264446, 张朔