

· 综述 ·

肉毒毒素在脑性瘫痪儿童康复中的应用

刘建军 纪树荣

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是造成儿童残疾的重要致残疾患之一。随着医疗技术的不断提高以及卫生保健体系的逐渐完善,脊髓灰质炎、脑炎、脑膜炎等疾患的发病率有所下降。尽管在过去二十年中围产期医学得到了高速发展,但脑瘫发病率没有明显降低,仍保持在 1.5%~4.0%左右。在残疾儿童中,脑瘫致残的比例依旧很高。

痉挛是脑瘫康复治疗过程中的常见症状,约有 60%~70% 的脑瘫患儿为痉挛型脑瘫。痉挛不仅阻碍儿童正常运动发育,还可造成机体挛缩、畸形、疼痛等并发症,所以如何缓解痉挛一直是脑瘫康复治疗中的重要课题。目前,缓解脑瘫痉挛的手段主要有口服肌肉松弛剂、手术、神经阻滞术、鞘内巴氯酚注射、康复训练等,其中神经阻滞术以其副作用小、操作简便、费用低廉等优点受到人们广泛青睐,可用于神经阻滞术的药物有酒精、苯酚、布比卡因、肉毒毒素(Botulinum toxin, BTX)等,目前临床常用的阻滞药物是肉毒毒素。本文通过总结近年来相关文献,拟对肉毒毒素在脑瘫康复中的应用加以综述。

肉毒毒素的历史

比利时 E. Van Ermengem 教授于 1895 年分离出一种产芽胞的革兰氏阴性厌氧杆菌,称之为肉毒杆菌。肉毒毒素是肉毒杆菌产生的一种细菌外毒素,是目前已知毒性最强的微生物毒素之一。随着对肉毒毒素研究的不断深入,20 世纪 50 年代生理学家 Vernon Brook 建议将肉毒毒素用于治疗异常过度活动肌肉。美国 Alan Scott 医生于 1980 年首次将 A 型肉毒毒素(Botulinum toxin A, BTX-A)应用于斜视患者治疗^[1]。十年后, BTX-A 临床应用范围扩大到治疗眼球震颤、面肌痉挛、痉挛性斜颈及其他局部肌张力障碍患者。Koman 等^[2]于 1990 年首次将 BTX-A 用于治疗小儿脑瘫,取得了不错的临床疗效。从 2001 年 12 月开始, B 型肉毒毒素(Botulinum toxin B, BTX-B)开始全面应用于临床治疗。美国是最先生产出肉毒毒素药物的国家之一,其中 BTX-A 商品名为 BOTOX, BTX-B 商品名为 MYOBLOX,后来英国、中国、德国、日本等也相继生产出自己的肉毒毒素药品。

肉毒毒素的作用机制

肉毒杆菌毒素是肉毒杆菌(梭状芽胞杆菌属)在厌氧环境下产生的一种作用极强烈的外毒素,根据其毒素抗原性不同,可分为 A、B、C1、C2、D、E、F、G 八种类型,其中 C2 型为细胞毒素,其它 7 型为神经毒素,这 7 型毒素的分子量、亚单位结构及药理作用相似,均可作用于神经末梢,通过突触囊泡阻滞乙酰胆碱释放。由于 BTX-A 容易结晶成标准状态,性状较稳定^[3],故目前对 BTX-A 研究相对较多,也是最先将它应用于临床治

疗中。

肌肉的兴奋收缩依赖乙酰胆碱的量子式释放。运动神经在到达肌细胞前,先失去髓鞘,以裸露的轴突末梢嵌入到肌细胞膜终板上。轴突末梢的膜与终板膜不直接接触,被充满细胞外液的接头间隙隔开。囊泡中含有乙酰胆碱,通过出胞动作进行量子式释放。乙酰胆碱与 N2 型受体结合,通过兴奋-收缩耦联,引发肌细胞收缩。神经轴突末梢前膜、突触间隙与终板膜统称为神经肌肉接点(neuromuscular junction, NMJ),肉毒毒素即作用于此处,准确地说是作用于突触前膜处。

肉毒毒素由一条单一多肽链组成,含有一个双链结构和二硫键,二硫键的作用在于维持毒素的完整性及毒性。内源性、外源性的蛋白水解酶或还原剂能将肉毒毒素切割成双链而发挥其毒性。在人体内,肉毒毒素通过选择部位的蛋白水解过程而激活,其双链结构裂解为两个不同的片段,重链(H)分子量为 100 000 道尔顿,轻链(L)分子量为 50 000 道尔顿,轻重链之间靠二硫键联结。重链的 C 末端(Hc 端)具有将毒素特异性结合于周围胆碱能神经末梢的特性, N 末端(HN)有促进形成囊泡壁孔的作用。轻链的本质是锌肽链内切酶,蛋白分解活性集中于 N 末端,其作用方式如下:当肉毒毒素经注射至肌肉中并到达周围胆碱能神经末梢突触前膜后,其重链的 Hc 端可快速、特异、不可逆地与突触前膜神经表面受体结合, N 末端则促进囊泡壁孔形成,随后通过温度和能量依赖过程主动将毒素摄入神经末梢(内化)内,并通过囊泡膜释放入胞浆中,完成肉毒毒素与受体分子的分离(易位)。

在细胞液中,轻链能催化水解 SNARE 蛋白复合体。SNARE 蛋白是神经胞吐机制中的核心,SNARE 蛋白包括囊泡相关膜蛋白 VAMP、突触相关蛋白 SNAP-25 和突触融合蛋白 syntaxin。当其被裂解后,含有乙酰胆碱的囊泡胞吐过程受抑制,从而使乙酰胆碱释放受阻^[4],引起肌肉化学性去神经支配。此作用可持续 3~6 个月,随后原来的神经支配又得以恢复。以往研究认为,这种神经支配的恢复是由于神经末梢侧支芽生引起,但目前发现可能是由于毒素产生的一种“缠结”蛋白或毒素本身退化所致^[5]。

肉毒毒素具有免疫原性,其产生原因包括以下方面:①多肽链结构的肉毒毒素本质为蛋白质,本身具有免疫原性和抗原性;②在制作冻干过程中或多或少会有毒性损失,使部分肉毒毒素变为类毒素,即成品药实际上是毒素和类毒素的混合物,导致药物药性降低而使免疫原性相对增强,药品生产工艺与临床药效及免疫原性等密切相关;③肉毒毒素的反复使用,特别是大剂量、短间隔注射会引起抗体产生,诱发免疫抵抗;产生免疫应答的程度与注射累积剂量及注射频次有关,即肉毒毒素蛋白暴露程度越大,产生免疫应答的概率越高。即便是在控制蛋白暴露策略指导下进行小剂量 BTX-A 注射,通过实验室手段仍可发现约 28.0%~31.8% 的患儿有 BTX-A 抗体^[6]。有研究报道,人体经 BTX-A 注射后产生的抗体能在 10~78 个月内转

阴,并且其免疫回忆应答能力随时间推移而逐渐衰减。不同类型肉毒毒素的免疫原性和抗原性均具有特异性,相互之间不会发生免疫交叉反应,如近年来临床研究证实,BTX-A 抗药患者对 BTX-B 并无免疫反应^[7]。

肉毒毒素在脑瘫治疗中的应用

一、肉毒毒素的适应证

肉毒毒素可以缓解脑瘫儿童痉挛病情,已被多项双盲对照研究证实^[8],但肉毒毒素的具体应用方法目前还存在较多异议甚至争论。在脑瘫康复治疗过程中,进行肉毒毒素注射的目的主要有以下方面:①降低痉挛肌肉肌张力,纠正异常运动模式,改善运动功能和运动姿势,如向小腿三头肌注射肉毒毒素以纠正尖足等;②改善重度脑瘫儿童生活质量,降低护理难度,改善卫生状况,如向患儿内收肌注射肉毒毒素以便于其会阴部清洗;③延迟矫形外科手术干预时间,降低矫形外科手术实施率;④缓解肌肉痉挛相关性疼痛^[9];⑤作为矫形外科手术前的探查手段,预测手术效果,帮助制定手术方案等。

肉毒毒素适用于由于肌肉过度活动引发的肌张力过强,包括肌痉挛及肌张力障碍等,对由于肌肉生物力学变化导致的肌肉固定性挛缩则无影响^[10]。因此,肉毒毒素仅适用于未出现固定性挛缩的局限性肌痉挛及肌张力障碍患者。患者年龄越小,对治疗的反应越好^[11],这是因为年龄较小患者很少有固定性挛缩,而且更容易适应运动模式变化。对脑瘫患者而言,其肉毒毒素治疗的适宜年龄为 2~6 岁,最早可到出生后 4 个月;但也有学者认为,早期注射肉毒毒素可能会影响肌肉的长期生长及功能^[12]。

二、肉毒毒素在下肢治疗中的应用

在肉毒毒素治疗下肢方面,关于小腿三头肌的报道相对较多。缓解小腿三头肌痉挛,能纠正尖足和足内翻、提高步速、改善步态等^[13],还可纠正因小腿三头肌痉挛诱发的膝关节反张、髋关节屈曲等异常姿势^[14]。对内收肌进行肉毒毒素注射,可纠正双下肢内旋、剪刀步态等,但更多则是为了便于护理,提高患者生活质量,预防或延迟髋关节脱位、半脱位发生^[15]。对腓绳肌、髂腰肌进行肉毒毒素注射,可预防或延迟髋关节脱位、半脱位发生^[16],并可纠正踮踞步态。

不同类型脑瘫儿童间的下肢异常姿势各有差异,因而其肉毒毒素应用方法也各有特点^[17]。痉挛型偏瘫患儿通常具有较好的步行能力,下肢异常姿势不复杂,以尖足、马蹄内翻足多见,肉毒毒素治疗目的以改善步行功能为主,向小腿三头肌注射肉毒毒素的疗效较理想。痉挛型双瘫患儿多见踮踞步态,有些能独立步行,有些则需辅助步行。对其注射肉毒毒素时需认真分析原发性和继发性异常姿势,有针对性地进行注射。痉挛型四肢瘫患儿一般病情较严重,多不能行走,需依靠轮椅移动,甚至终日卧床,终生需要专职护理;对其进行肉毒毒素注射治疗仅为了减轻护理难度。这一类型的脑瘫患儿内收肌痉挛较严重,常导致会阴部卫生状况恶化,增大护理难度,造成髋关节脱位或半脱位,所以对其内收肌进行肉毒毒素注射是较常用的方法。

下肢肉毒毒素注射的疗效评价方法包括:步态分析、粗大运动功能评定(gross motor function measure,GMFM)、医师量化评分(Physicians Rating Scale,PRS)等方法。近年来关于肉毒毒

素治疗脑瘫的研究中,尤其推崇 PRS 法,因该法无需特殊设备,仅基于详细的临床观察即可完成评定,其临床操作实用性较强。

三、肉毒毒素在上肢痉挛中的应用

近年来,关于对上肢痉挛脑瘫儿童进行肉毒毒素注射治疗的报道日渐增多^[18],其总体疗效较肯定。Lowe 等^[19]报道了 42 例偏瘫型脑瘫儿童上肢注射肉毒毒素的情况,提出应用小剂量、高浓度 BTX-A 定位注射方法,可以缓解上肢痉挛,提高上肢功能。有学者应用肉毒毒素治疗 49 例上肢痉挛儿童,发现肉毒毒素可预防上肢挛缩、易于提高训练疗效和积极性等。

人体上肢肌肉体积相对较小,上肢及手功能更侧重于精细运动技能,其对肉毒毒素注射反应敏感性较高。如果患者肌肉自主运动控制能力较好(特别是在感觉功能较好的情况下),肉毒毒素治疗效果一般较好;如果肌肉自主运动控制能力较差,经肉毒毒素治疗后可能出现无力反应,功能亦无太大改善。这就要求在进行肉毒毒素注射时,需从上肢众多肌肉中合理选择关键痉挛肌及注射剂量、范围等^[20]。

肘关节屈曲痉挛时,应合理选择屈肘肌群的肉毒毒素注射剂量及范围,以防止屈肘能力丧失。屈肘是上肢整体功能的基础,是确保手空间位置准确而充分发挥手功能的前提,目前多选择注射肱肌及肱二头肌。前臂旋前是脑瘫患者较常见的异常姿势,多由于旋前圆肌和旋前方肌痉挛引起,以前者为主要作用肌肉,又因为旋前方肌位置比较深,难以准确定位,所以纠正此类异常姿势多对旋前圆肌进行肉毒毒素注射。

腕关节屈曲和指关节屈曲常合并存在,主要是由于桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌或指浅屈肌痉挛造成,肉毒毒素注射部位可选择上述三块肌肉。拇指内收是由于大鱼际中的拇内收肌痉挛造成,如果合并拇长屈肌痉挛,则可能产生拇指对于掌心的异常姿势,故进行肉毒毒素注射前要仔细分析患者病情^[21]。

对上肢肉毒毒素治疗的疗效评价方法包括:上肢技巧质量测验(quality of upper extremity skill test,QUEST)、上肢医师量化评分(Upper Extremity Physicians Rating Scale)、墨尔本上肢功能评估(Melbourne assessment of upper limb function)等方法,其中以 QUEST 的使用较多。

四、肉毒毒素的其它应用

流涎是重度脑瘫患儿的常见症状之一,痉挛型、手足徐动型脑瘫儿童均可出现,不利于临床护理,易引发口周皮肤疾病,对儿童心理造成较大负面影响。唾液腺分泌唾液的过程不同于肌肉收缩,它受副交感神经支配。副交感神经末梢分布于腮腺内,释放乙酰胆碱刺激唾液分泌。如果阻止乙酰胆碱释放,则可抑制唾液分泌。基于此思路,开始有学者尝试应用肉毒毒素进行干预。目前关于肉毒毒素注射抑制流涎的报道已陆续出现,Kim 等^[22]报道了 2 例,Alatas 等^[23]报道了 3 例,均获得满意疗效。Banerjee 等^[24]通过严格的前后对照试验,证实对唾液腺进行肉毒毒素注射确可显著减少流涎量,改善生活质量。此项治疗需在 B 超引导下进行,腮腺的注射剂量为 1.4 U/kg 体重,下颌腺的剂量为 0.6 U/kg 体重。

脑瘫儿童的吸气性喘鸣是由于喉部肌肉张力障碍引起。Worley 等^[25]报道了 3 例脑瘫儿童声带肌经肉毒毒素注射后,其吸气性喘鸣症状明显缓解,从而避免了气管造口术。重度脑瘫儿童咀嚼肌痉挛,会造成张口困难、口腔难以清洁、磨牙、下

唇咬伤等症状,非常痛苦。Manzano 等^[26]应用肉毒毒素对咀嚼肌和颞肌进行注射,使咀嚼肌痉挛症状得到显著改善,获得患者及家长一致认同。

肉毒毒素的注射技术

肉毒毒素的作用部位是神经肌肉接头,所以注射时应尽可能将药物注射到靶肌的神经肌肉接头密集处,这样肉毒毒素就能与更多的神经肌肉接头结合,以尽可能发挥肌肉松弛效应,同时还能抑制药物扩散到靶肌以外组织中,降低药物毒副反应发生率。有研究表明,神经肌肉接头多集中于肌腹中央,这就使按解剖位置进行注射的徒手定位法成为临床首选治疗方案。该技术适用于解剖标志明显的浅表大肌肉,如长收肌、股四头肌、腓绳肌、小腿三头肌、胫前肌、胸大肌、肱二头肌等。敖丽娟等^[27]采用“反向牵拉指压法”进行定位,首先依据靶肌解剖起止点及走向初步判定靶肌位置;沿靶肌长轴反向牵拉靶肌并诱发阵挛、痉挛或肌张力增高,同时触摸、按压痉挛肌肌腹,确定靶肌肌腹界限,于痉挛最明显肌腹处进行注射。此方法能较准确地找到靶肌肌腹,操作简便,痛苦小,具有一定优势。

超声引导下的注射技术可以采用超声影像来确定靶肌界限,适用于体表位置不显著、深层隐蔽的靶肌,如髂腰肌等。该方法能较直观地观察进针位置,控制进针深度,能够有效进行三维空间定位。Westhoff 等^[28]在超声引导下,对 26 例患者髂腰肌进行肉毒毒素注射,发现临床疗效满意。而对于流涎患儿唾液腺的注射,因其在体表难以确定,且是非肌兴奋性组织,故必须在超声引导下完成注射^[22-24]。肌电定位法包括肌电图定位和电刺激定位两种形式。肌电图定位能够准确找到靶肌,适用于解剖关系复杂、体积较小的肌肉,如前臂靶肌等^[29]。该技术需要肌电图仪器,操作复杂、不易推广。电刺激定位是近年来广受推崇的注射技术,该方法不仅能将药液注射到靶肌中,还能注射到靶肌神经肌肉接头密集区域。此技术普遍适用于脑瘫儿童四肢痉挛肌肉注射,对需要精确注射的靶肌更具有临床实用价值。在电刺激定位技术引导下进行肉毒毒素注射,对缓解肌肉痉挛具有显著疗效^[30]。Chin 等^[31]在分析了 226 例患者应用 BTX-A 注射治疗脑瘫痉挛的疗效后,发现徒手定位注射技术定位不够精确,影响疗效,而电刺激定位技术疗效较好;Childers 等^[32]研究后发现,电刺激定位引导 BTX-A 注射对缓解脑瘫痉挛具有显著疗效。

肉毒毒素多用于治疗脑瘫儿童患者,其影响因素较多,至今尚无统一的儿童使用剂量标准。随着肉毒毒素应用的日益增多,其副作用又相对较小^[33],近年来肉毒毒素使用剂量有增加趋势。BTX-A 的注射总剂量是按照动物试验推算出来的。由于肉毒毒素是一种毒性极强的神经毒素,1 U 的 BOTOX(美国产 BTX-A)约含 0.4 ng 活性毒素,1 只小鼠腹腔内注射 5 ~ 10 pg BTX-A 即可致死,猴子的半数致死剂量为 39 U/kg 体重,产生系统毒性反应剂量为 33 U/kg 体重,由此推算人的半数致死剂量约为 3000 U^[34]。在脑瘫痉挛治疗中,往往需要对多块肌肉同时进行 BTX-A 注射,临床一次应用的总剂量不应超过 400 U。但对于受体重因素影响较大的儿童患者,这一剂量标准缺乏临床实用性;所以有学者提出,脑瘫儿童的总剂量应在 8 ~ 12 U/kg 体重之间,具体到每位患儿时,则应该根据其年龄、体质、注射耐受性等方面综合考虑以确定总剂量。

对于单块肌肉的 BTX-A 注射剂量目前尚无统一标准,临床一般以靶肌的解剖体积为基准,大块肌肉在 3 ~ 6 U/kg 之间,小块肌肉在 1 ~ 2 U/kg 之间。因 BTX-A 注射后可在肌肉内扩散 2.0 ~ 4.5 cm,所以每一注射点的最大剂量为 50 U,每一注射点的最大药液容量为 0.50 ml。很多学者认为大剂量 BTX-A 注射较小剂量注射更有效;但也有研究认为,大、小剂量 BTX-A 注射疗效间差异并无显著性,如有学者采用微小剂量 BTX-A 注射也取得较好疗效。Suputtitad^[35]对 10 例脑瘫儿童进行 BTX-A 注射,患儿下肢单块肌肉的注射量只有 0.5 ~ 1.0 U,注射后痉挛程度下降,步态改善,疗效持续了 10 ~ 12 个月。国内有学者对不同剂量 BTX-A 注射进行研究,发现小剂量组(单肌注射 2 ~ 3 U/kg)疗效较大剂量组(单肌注射 4 ~ 6 U/kg)显著^[36],表明大剂量 BTX-A 注射虽然能有效降低肌张力,但其长期疗效较小剂量 BTX-A 注射并无显著优势,并且在长期运动能力改善方面,小剂量 BTX-A 注射疗效优于大剂量 BTX-A 注射,其原因可能是经小剂量 BTX-A 注射后,患儿在中短期肌张力稍高情况下获得的能力更易保持或进一步提高。

肉毒毒素注射的副作用一般较轻微,包括肌无力、疼痛、血肿、上呼吸道感染等症状(病情多短暂、可逆),发生率较低。BTX-A 的副作用与剂量相关,剂量越大,副作用发生率越高。由于 BTX-A 具有抗原性,近年来主张控制蛋白暴露程度,减小抗体出现的几率,应用最小有效剂量能有效防止抗体产生^[37]。这就要求临床在首次治疗时,应尽可能采用较低的有效剂量,即在保证临床疗效的前提下尽量减少肉毒毒素注射量。

肉毒毒素的应用在脑瘫康复中的地位

肉毒毒素的应用,为脑瘫康复开辟了新的途径,但该疗法仍需与其它传统康复治疗相结合方能取得满意疗效^[38,39]。Bottos 等^[40]将脑瘫下肢痉挛儿童分为肉毒毒素治疗组及肉毒毒素 + 石膏治疗组,应用粗大运动功能评分对其疗效进行评定,结果表明后者疗效更佳,疗效持续时间更长。Ackman 等^[41]的研究也证实,如果只进行肉毒毒素注射,不给予其它治疗,1 年后患者运动功能并无显著改善。Wallen 等^[42]对 80 例脑瘫儿童研究后发现,采用 OT 训练可增强肉毒毒素注射疗效。以上研究均表明,单纯肉毒毒素注射并不能很好地提高运动技能,如在注射后肌痉挛缓解有效期内,及时结合肌腱牵拉、运动功能训练以及穿戴矫形器等训练,才能最大限度提高运动功能、矫正畸形及改善异常运动模式。脑瘫患者除有运动功能障碍外,还通常伴有智力障碍、感觉功能减退、癫痫或继发性肌肉骨骼挛缩变形等问题,因此严格的治疗指征、明确的治疗目标是肉毒毒素治疗成功与否的关键因素^[43]。

十多年的肉毒毒素临床应用结果表明,采用肉毒毒素治疗脑瘫痉挛具有安全、有效、简单易行等优点,已得到广大患儿、家长及临床医师认可。在肉毒毒素治疗过程中,熟练的注射技术、精确的靶肌定位、适当的剂量选择均对疗效具有重要影响,故在治疗前须全面权衡患者情况,选取最佳肉毒毒素注射参数,以尽可能提高脑瘫患者的生活质量,减轻其痛苦。

参 考 文 献

- [1] Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabis-

- mus. Trans AM Ophthalmol Soc, 1981, 79:734-770.
- [2] Koman LA, Mooney JF, Mulvaney T, et al. Management of cerebral palsy with botulinum toxin A: preliminary investigation. J Pediatric Orthop, 1993, 12:489-495.
- [3] Koman LA, Mooney JF, Mulvaney T, et al. Further evaluation of botulinum-A (Botox in the management of cerebral palsy). Dev Med Child Neurol, 1993, 69:29.
- [4] Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuro-exocytosis. Physiol Rev, 2000, 80:717-766.
- [5] Dolly JQ, List G, Foran PG, et al. Insights into the extended duration neuromuscular paralysis by botulinum neurotoxin A serotypes: differences between motor and terminals and cultured neurons. Lippincott: Williams and Wilkins, 2002: 91-102.
- [6] Hermann J, Geth K, Mall V, et al. Clinical impact of antibody formation to botulinum A in children. Ann Neurol, 2004, 55:732-735.
- [7] Schwerin A, Berweek S, Fietzek UM, et al. Botulinum toxin B in the treatment in children with spastic movement disorder: a pilot study. Pediatr Neurol, 2004, 31:109-113.
- [8] Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Dev Med Child Neurol, 2006, 48:10-13.
- [9] Placzek R, Sohling M, Gessler M, et al. Botulinum toxin A in orthopedic pain therapy. J Pediatr Orthop, 2004, 24:498-505.
- [10] Eames NWA, Baker R, Hill N, et al. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. Dev Med Child Neurol, 1999, 41:226-232.
- [11] Boyd RN, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. Eur J Neurol, 1997, 4:15-22.
- [12] Gough M, Fairhurst C, Shortland AP. Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection. Dev Med Child Neurol, 2005, 47:709-712.
- [13] 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. Dev Med Child Neurol, 2005, 47:396-402.
- [14] Koman LA, Mooney JF, Smith BP, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: Report of a preliminary, randomized, double-blind trial. J Pediatr Orthop, 1994, 14:299-303.
- [15] Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, et al. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86:431-435.
- [16] Westhoff B, Seller K, Wild A. Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle. Dev Med Child Neurol, 2003, 45:829-832.
- [17] Morton RE, Graham HK. Botulinum toxin A for cerebral palsy: Where are we now. Arch Dis Child, 2004, 89:1133-1137.
- [18] Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. Eur J Neurol, 2001, 5:150-166.
- [19] 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. Dev Med Child Neurol, 2006, 48:170-175.
- [20] Chin TYP, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of upper limb spasticity in cerebral palsy. Hand Clin, 2003, 19:591-600.
- [21] Leclercq C. General assessment of the upper limb. Hand Clin, 2003, 19:557-564.
- [22] 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. Arch Phys Med Rehabil, 2006, 87:141-144.
- [23] Alatas N, Yazgan P, Ozturk A, et al. The efficacy of botulinum toxin-A in the treatment of hypersalivation in children with cerebral palsy. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2006, 16:49-53.
- [24] Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2006, 48:883-887.
- [25] Worley G, Witsell DL, Hulka GF. Laryngeal dystonia causing inspiratory stridor in children with cerebral palsy. Laryngoscope, 2003, 113:2192-2195.
- [26] Manzano FS, Granero LM, Masiero D, et al. Treatment of muscle spasticity in patients with cerebral palsy using BTX-A: a pilot study. Spec Care Dentist, 2004, 24:235-239.
- [27] 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. 中国康复医学杂志, 2005, 20:915-917.
- [28] Westhoff B, Seller K, Wild A, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle. Clin Dermatol, 2003, 21:476-480.
- [29] Autti-Ramo I, Larsen A, Taimo A, et al. Management of the upper limb with botulinum toxin type A in children with spastic type cerebral palsy and acquired brain injury: clinical implications. Eur J Neurol, 2001, 5:136-144.
- [30] Kinnett D. Botulinum toxin A injection in children: technique and dosing issues. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83:59-64.
- [31] 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 Pediatr Orthop, 2005, 25:286-291.
- [32] Childers MK. The importance of electromyographic guidance and electrical stimulation for injection of botulinum toxin. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14:781-792.
- [33] Slawek J, Madalinski MH, Maciag-Tymiecka I, et al. Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology. Pol Merkuriusz Lek, 2005, 18:298-302.
- [34] Chutorian MA, Root L. Management of spasticity in children with botulinum-A toxin. Int Pediatr, 1994, 9:35-43.
- [35] Suputtitad A. Managing spasticity in pediatric cerebral palsy using a very low dose of botulinum toxin type A: preliminary report. Am J Phys Med Rehabil, 2000, 79:320-326.
- [36] 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. 重庆医学, 2005, 34:674-675.
- [37] Green P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to Botulinum toxin type A in patients with torticollis. Mov Disord, 1994, 9:213-217.
- [38] Desloovere K, Molenaers G, Decat J, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2007, 49:56-61.
- [39] Strobl W. Botulinum toxin type A in the treatment plan for cerebral palsy. Wien Klin Wochenschr, 2001, 113:30-35.

- [40] 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. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45: 758-762.
- [41] Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, et al. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47: 620-627.
- [42] 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. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88: 1-10.
- [43] Pidcock FS. The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *J Pediatr*, 2004, 145: 33-35.

(修回日期: 2007-09-29)

(本文编辑: 易 浩)

· 临床研究 ·

短波紫外线与氩-氦激光治疗带状疱疹对比观察

明德玉 刘敏 刘坤玲

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒感染引起的急性疱疹性皮肤病。主要累及感觉神经及相应皮肤区域, 表现为皮肤出现群集的小水疱或丘疱疹, 疱液澄清或血疱, 沿神经走向呈带状排列, 伴明显神经痛^[1]。我科采用短波紫外线和氩-氦激光照射治疗带状疱疹取得较好疗效, 现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

选取 2005 年 9 月至 2006 年 12 月在我科接受治疗的带状疱疹患者 82 例, 诊断均符合《皮肤性病学》中带状疱疹的诊断标准^[1]。将 82 例患者分为观察 I 组、观察 II 组及对照组。观察 I 组 30 例中, 男 15 例, 女 15 例; 年龄 40~80 岁, 平均(48.3±9.3)岁; 病程 1~5 d, 平均(3.1±1.8)d; 皮损情况(红斑、水疱、渗出、溃疡、坏死及感染等)评分^[2](8.4±2.9)分。观察 II 组 30 例中, 男 16 例, 女 14 例; 年龄 43~82 岁, 平均(49.5±10.2)岁; 病程 1~5 d, 平均(3.0±2.1)d; 皮损情况评分(8.5±1.6)分。对照组 22 例中, 男 10 例, 女 12 例; 年龄 39~85 岁, 平均(50.5±10.3)岁; 病程 1~4.5 d, 平均(2.9±2.2)d; 皮损情况评分(8.3±2.4)分。3 组患者在年龄、性别、病程、皮损情况等方面经统计学处理, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

二、治疗方法

1. 观察 I 组: 短波紫外线治疗, 采用 ZY-9 型便携式短波紫外线治疗仪, 输出波长 253.7 nm, 测定最小红斑量(minimal erythema dose, MED), 1 MED=3 s, 距离皮肤 3 cm, 作中心重叠照射, 周边超过病灶 3~5 cm, 对神经根区给予与中心相同的照射频度和剂量。首次治疗剂量为周围照射 2~4 MED, 中心照射 6~8 MED, 以后治疗视皮损变化情况酌情递增生物剂量, 皮损愈合期酌情递减生物剂量。隔日 1 次, 6 次为 1 个疗程。

2. 观察 II 组: 氩-氦激光治疗, 采用 GZ-1A 型氩-氦激光治疗仪, 功率为 30 mW, 输出波长为 632.8 nm, 距离皮损处 50 cm, 散焦照射, 光斑直径为 30~60 mm, 每处照射 10 min, 相应神经根处照射 8 min。每日 1 次, 10 次为 1 个疗程。

3. 对照组: 给予常规药物治疗, 每日肌注维生素 B₁ 100 mg、B₁₂ 200 μg, 每日口服阿昔洛韦 1 g, 局部涂喷阿昔洛韦软膏。10 d 为 1 个疗程。

三、疗效评定

参照曹素奇等^[3]的观察量表, 每天观察记录患者皮损及疼痛程度变化等情况。观察止疱、止痛、结痂及皮损愈合时间。止疱时间——从治疗开始至无新水疱出现的时间; 止痛时间——从治疗开始至疼痛评分<2.5 分的时间; 皮损结痂时间——从治疗开始至水疱干涸结痂的时间; 皮损愈合时间——自治疗开始至皮损完全消退的时间。

在治疗前及治疗后第 6 天和第 12 天, 根据患者皮损情况, 按无(0~2.5 分)、轻(2.6~5.0 分)、中(5.1~7.5 分)、重(7.6~10 分)IV 级评分, 同时对患者疼痛采用目测类比分法(visual analogue rating scales, VAS)^[4]评分。

疗效指数=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。无效——症状及体征轻微改善或无改善, 疗效指数<25%; 有效——症状及体征有一定程度的改善, 疗效指数 25%~60%; 显效——症状及体征有明显的改善, 疗效指数 61%~90%; 痊愈——患者皮损完全消退或基本消退, 疼痛消失或基本消失, 疗效指数>90%。有效率=痊愈率+显效率。

四、统计学分析

数据用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用 t 检验, 有效率用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

平均止疱时间、止痛时间、结痂及愈合时间: 观察 I 组和观察 II 组较对照组均明显缩短($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 而观察 I 组与观察 II 组比较, 除平均止痛时间无明显差异外, 平均止疱、结痂和愈合时间亦明显缩短($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者治疗后病情变化各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	止疱时间	止痛时间	结痂时间	愈合时间
观察 I 组	30	1.7±1.0 ^{bc}	5.0±0.8 ^a	3.2±0.6 ^{bc}	6.0±1.9 ^{bc}
观察 II 组	30	2.4±0.9 ^a	5.2±1.0 ^a	3.9±1.3 ^a	7.2±2.1 ^a
对照组	22	3.9±1.4	6.4±1.2	5.6±2.0	8.9±2.8

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与观察 II 组比较, ^c $P<0.05$

皮损变化情况及 VAS 评分: 治疗后第 6 天观察 I 组与观察 II 组得分均较对照组减少, 差异有统计学意义($P<0.05$ 和 $P<0.01$); 第 12 天时观察 I 组与观察 II 组得分分别较对照组减少更加明显($P<0.05$ 和 $P<0.01$); 观察 I 组与观察 II 组比较, 差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。