·临床研究·

不同剂量 A 型肉毒毒素注射治疗痉挛型脑性瘫痪儿童尖足的疗效研究

朱登纳　刘瑞敏　王军　袁俊英　刘锋伟　牛国辉　高永强　张玮　李三松　王以文
孙二亮　张广宇　杨磊　赵云霞　谢晓明　王明梅
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)　450052
通信作者:朱登纳,Email:zhudengna@126.com

【摘要】 **目的**　观察不同剂量 A 型肉毒毒素(BTX-A)注射联合康复治疗对痉挛型脑性瘫痪患儿尖足的影响。**方法**　选取脑性瘫痪患儿 107 例,按照随机数字表法将其分为 A 组(35 例)、B 组(36 例)、C 组(36 例)。BTX-A 注射在彩色多普勒超声引导下进行,注射剂量分别为 3 U/kg、4 U/kg、5 U/kg,注射后每组均给予 4 个疗程的康复训练。治疗前及治疗后 1、3、6 个月,采用改良 Tardieu 量表(MTS)评定腓肠肌痉挛程度,采用粗大运动功能量表-88(GMFM-88)及儿童平衡量表(PBS)评估患儿粗大运动 D、E 区及平衡功能。**结果**　治疗后,3 组患儿 MTS、关节角度 R1 及 R2、PBS、GMFM 的 D 区及 E 区评分均较组内治疗前有不同程度改善,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患儿注射 BTX-A 不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　3 U/kg、4 U/kg、5 U/kg 的 BTX-A 注射联合康复训练均能改善痉挛型脑瘫患儿的尖足状态,但不同剂量的疗效差异无统计学意义,推荐剂量为 3 U/kg。

【关键词】 剂量;　肉毒毒素;　尖足;　脑性瘫痪
基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018047)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.010

Dosage effects in treating tiptoe deformity in children with spastic cerebral palsy using botulinum toxin type A

Zhu Dengna, Liu Ruimin, Wang Jun, Yuan Junying, Liu Fengwei, Niu Guohui, Gao Yongqiang, Zhang Wei, Li Sansong, Wang Yiwen, Sun Erliang, Zhang Guangyu, Yang Lei, Zhao Yunxia, Wang Mingmei
Department of Children's Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: Zhu Dengna, Email: zhudengna@126.com

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the clinical efficacy and side effects of injecting different doses of botulinum toxin type A (BTX-A) into children with spastic cerebral palsy (CP) and tiptoe deformity. **Methods**　A total of 107 children with tiptoe deformity resulting from CP were divided into group A ($n=35$), group B ($n=36$) and group C ($n=36$) using a random number table. Group A received 3u/kg injections of BTX-A, group B received 4u/kg injections and group C received 5u/kg. The injections were guided by color Doppler ultrasound and followed by 4 courses of rehabilitation therapy. Before and 1, 3 and 6 months after the treatment, the modified Tardieu scale (MTS) was used to assess gastrocnemius spasms, while sections D and E of gross motor function scale 88 (GMFM-88) and the pediatric balance scale (PBS) were used to evaluate motor functioning and balance. Any side effects were also observed. **Results**　After the treatment, improvement was observed in all of the measurements, though there were no significant differences in the degree of improvement nor in the incidence of side effects among the three groups. **Conclusions**　There is no significant difference in clinical efficacy or side effects involved in using different doses of BTX-A to treat tiptoe deformity in children with spastic cerebral palsy. The recommended dosage is therefore 3u/kg.

【**Key words**】 Dosage;　Botulinum toxin;　Tiptoe deformity;　Cerebral palsy
Funding: A Henan Province Provincial-Ministerial Co-construction Medical Science and Technology Tackling Plan Project (SBGJ2018047)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.010

脑性瘫痪简称脑瘫,是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限的症候群,系由于发育中的胎儿或婴幼儿的脑部非进行性损伤所致[1]。痉挛型脑瘫约占全部脑瘫患儿的 60%~70%[1]。该型患儿以肌张力增高、姿势异常及运动障碍为主要临床表现,随着年龄增长可能继发肌肉关节挛缩、髋关节脱位等骨骼肌肉问题。小腿三头肌痉挛可导致尖足,具体表现为站立及行走时足尖着地、重心不稳、步幅小。A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A,BTX-A)已被证实是治疗脑瘫患儿痉挛状态的一种安全有效的神经毒素,可以缓解肌张力、改善运动功能[2]。近年来,较多研究表明 BTX-A 联合康复治疗较单独康复治疗更有效[3-4]。目前,对于儿童,BTX-A 注射尚无最佳剂量的推荐,相关研究报道不多。有文献指出对于体积较大的肌群,BTX-A 注射的最大量为3~6 U/kg[5]。本课题前期研究表明,不同剂量BTX-A注射对痉挛的腘绳肌肌肉形态及临床疗效的影响无显著性差别[6]。本研究旨在观察不同剂量 BTX-A 注射联合康复治疗对脑性瘫痪患儿尖足的影响。

资料与方法

一、研究对象

纳入标准:①符合脑性瘫痪的诊断及分型标准,分型为痉挛型;②年龄为 24~72 个月;③粗大运动功能分级(gross motor function classification system,GMFCS)为Ⅰ~Ⅲ级;④改良 Tardieu 量表(modified Tardieu scale,MTS)评定 R2-R1 ≥ 10°;⑤既往未行 BTX-A 注射,无手术史;⑥家属签署治疗知情同意书。排除标准:①对 BTX-A 中肉毒毒素或人血白蛋白过敏者;②有注射部位或全身其他部位感染;③1 周内使用过可以加重神经肌肉接头传递障碍的药物,如琥珀胆碱、筒箭毒碱、奎尼丁等;④存在关节固定、注射肌群挛缩者。

选取 2017 年 6 月~2019 年 6 月在郑州大学第三附属医院住院治疗的痉挛型脑瘫患儿 116 例。共 9 例患儿脱落、失访,其中 5 例未按照既定方案康复,2 例合并呼吸道感染,2 例失访,最终纳入研究 107 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 医伦审第(02)号。本研究已在中国临床试验中心注册,注册号 ChiCTR-IPR-15006318。按照随机数字表法将患儿分为 3 组,其中 A 组 35 例,B 组 36 例,C 组 36 例,3 组注射剂量分别为 3 U/kg、4 U/kg、5 U/kg。3 组患儿性别、月龄、痉挛型脑瘫分型、GMFCS分级比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性,详见表 1。

二、BTX-A 注射

本研究所用 BTX-A 每支含 BTX-A 100 U,2~8 ℃避光保存,1 支药溶于 2 ml 生理盐水,稀释为 50 U/mL。患儿取俯卧位,注射部位采用安尔碘消毒,超声引导下定位腓肠肌,常规消毒后使用 1 ml 注射器刺入腓肠肌的肌腹,回抽无血后将药物注入。多点注射,4 点/单侧腓肠肌,点与点间距离>2 cm,每块靶肌肉每次总量小于 100 U。每次全身总量≤400 U 或 20 U/kg。注射后观察 1 h,注射部位保持清洁,避免感染,注射后配合康复训练。

三、康复训练

注射后每组患儿均给予康复训练。具体包括:①采用 Bobath 疗法,通过被动活动降低肌张力,采用牵拉踝关节以扩大关节活动度,通过诱发正常的运动模式,纠正异常的姿势,促进正常的姿势发育,每次 30 min,每日 1 次,每周 5 d;②神经肌肉电刺激疗法,刺激腓肠肌的拮抗肌胫骨前肌,频率 1Hz,脉宽 100 ms,每次 20 min,每日 1 次,每周 5 次;③低频脉冲痉挛肌治疗仪,刺激腓肠肌肌腹的近端和远端,频率 3~5 Hz,每次 30 min,每日 1 次,每周 5 次;④蜡疗,采用蜡饼法,温度为 42~46 ℃,包敷于腓肠肌处,每次 30 min,每日 1 次,每周 5 次。以上治疗均 3 周为 1 个疗程,疗程间隔 7~10 d,各组患儿均进行 4 个疗程的常规康复,之后给予家属康复指导,转为家庭康复。

根据患儿病情需要,BTX-A 注射 7~10 d 后给予踝足矫形器(ankle foot orthosis,AFO)佩戴,佩戴 AFO 可与康复训练同步。

四、疗效评定

1.MTS:注射前及注射后 1、3、6 个月,采用 MTS 评定腓肠肌痉挛程度[7]。MTS 分为 0、1、2、3、4、5 级,分别计 0~5 分。治疗前及治疗后 1、3、6 个月,通过 R1、R2 两个参数评估特定速度下腓肠肌对牵张的反应,其中 R1 是高于重力作用下较快的牵伸速度被动活动至目标关节出现“卡住”或出现阵挛的角度,R2 是在低于重力作用下的较慢的速度关节全范围活动所得的角度。

表 1　3 组患儿一般资料

组别	例数	患肢数(个)	性别(例)		年龄(月,$\bar{x}\pm s$)	偏瘫类型(例)			GMFCS 分级(例)		
			男	女		偏瘫	双瘫	四肢瘫	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级
A 组	35	63	24	11	38.68±13.10	7	22	6	9	16	10
B 组	36	63	22	14	37.55±13.52	9	19	8	8	19	9
C 组	36	64	24	12	35.66±11.98	8	20	8	7	19	10

2.GMFM-88:注射前及注射后 1、3、6 个月,采用粗大运动功能评定量表-88(gross motor function measure-88,GMFM-88)对患儿的粗大运动功能 D、E 区进行评价[8]。该量表 D 区站立位共 13 项,E 区行走、跑、跳共 24 项。每个项目采用 4 分法计分,0 分指完全不能完成;1 分指仅能开始做,完成动作<10%;2 分指部分完成动作,完成动作<90%;3 分指完成动作 100%。

3.PBS:注射前及注射后 1、3、6 个月,采用儿童平衡量表(pediatric balance scale,PBS)评定患儿的平衡功能,该量表共 l4 项,每项 0~4 分,得分越高,表示平衡能力越好[9]。

五、统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料以例数描述,各组性别与脑瘫类型比较采用卡方检验,各组脑瘫分级的比较采用 Kruskl-Wallis 秩和检验;正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,不同时间点比较采用重复测量方差分析,数据协方差矩阵不满足球型性假设时采用 Greenhouse-Geisser 校正检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

一、3 组患儿不同治疗时间点的 MTS 比较

治疗前,3 组患儿 MTS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,3 组患儿治疗后 1、3、6 个月 MTS 评分均降低($P<0.05$)。3 组患儿治疗后同时间点 MTS 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

二、3 组患儿不同治疗时间点的关节角度 R1、R2 比较

治疗前,3 组患儿关节角度 R1、R2 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,3 组患儿治疗后 1、3、6 个月的关节角度 R1 降低($P<0.05$),R2 增高($P<0.05$)。3 组患儿治疗后同时间点关节角度 R1、R2 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3、表 4。

三、3 组患儿不同治疗时间点的 PBS 比较

治疗前,3 组患儿 PBS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,3 组患儿治疗后 6 个月的 PBS 较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组患儿治疗后同时间点 PBS 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 5。

四、3 组患儿不同治疗时间点 GMFM 的 D、E 区评分比较

治疗前,3 组患儿 GMFM 的 D、E 区评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,3 组患儿治疗后 3 个月、6 个月的 D、E 区评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组患儿治疗后同时间点 D、E 区评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 6、表 7。

表 2　3 组患儿不同治疗时间点的 MTS 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	2.62±0.77	1.68±0.52[a]	1.90±0.63[ab]	2.02±0.61[abc]
B 组	63	2.58±0.73	1.69±0.57[a]	1.83±0.60[ab]	1.97±0.60[abc]
C 组	64	2.61±0.83	1.52±0.60[a]	1.72±0.61[ab]	1.91±0.64[abc]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与组内治疗后 1 个月比较,[b]$P>0.05$;与组内治疗后 3 个月比较,[c]$P>0.05$

表 3　3 组患儿不同治疗时间点的关节角度 R1 比较(°,$\bar{x}\pm s$)

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	−10.34±8.30	0.31±7.63[a]	4.27±7.84[ab]	−2.37±7.33[abc]
B 组	63	−10.28±7.04	2.40±6.46[a]	6.97±6.21[ab]	−1.93±5.84[abc]
C 组	64	−10.97±7.68	1.02±7.46[a]	6.01±6.69[ab]	−3.22±7.02[abc]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与组内治疗后 1 个月比较,[b]$P>0.05$;与组内治疗后 3 个月比较,[c]$P>0.05$

表 4　3 组患儿不同治疗时间点的关节角度 R2 比较(°,$\bar{x}\pm s$)

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	4.90±8.18	15.82±7.99[a]	19.45±9.14[ab]	10.51±8.33[abc]
B 组	63	7.27±6.85	16.45±6.28[a]	20.84±6.59[ab]	12.05±5.51[abc]
C 组	64	5.88±8.41	16.22±7.49[a]	20.22±6.90[ab]	11.87±6.29[abc]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与组内治疗后 1 个月比较,[b]$P>0.05$;与组内治疗后 3 个月比较,[c]$P>0.05$

表 5　3 组患儿不同治疗时间点的 PBS 评分比较[中位数(25%,75%)]

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	8.00(5.00,24.00)	8.00(5.00,25.00)	14.00(12.00,30.00)	19.00(16.00,40.00)[a]
B 组	63	14.00(7.00,27.50)	14.00(7.00,26.00)	20.00(13.25,36.50)	28.00(16.50,41.50)[a]
C 组	64	13.50(7.25,27.25)	13.50(7.25,25.50)	19.50(12.25,33.25)	26.00(16.00,41.50)[a]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$

表 6　3 组患儿不同治疗时间点的 GMFM D 区评分比较[中位数(25%,75%)]

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	8.00(5.00,23.00)	10.00(6.00,22.00)	16.00(14.00,31.00)[a]	20.00(18.00,34.00)[a]
B 组	63	11.50(6.25,24.50)	11.00(6.25,22.75)	18.50(12.25,30.50)[a]	26.00(16.50,33.75)[a]
C 组	64	10.00(5.25,22.75)	10.00(6.00,22.75)	16.50(11.25,30.50)[a]	25.00(13.50,33.00)[a]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$

表 7　3 组患儿不同治疗时间点的 GMFM E 区评分比较[中位数(25%,75%)]

组别	患肢数(个)	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	63	14.00(10.00,26.00)	14.00(10.00,26.00)	22.00(18.00,40.00)[a]	32.00(24.00,45.00)[a]
B 组	63	15.00(10.00,25.75)	14.50(10.00,25.00)	25.00(16.50,39.75)[a]	33.00(26.00,49.50)[a]
C 组	64	13.00(7.50,25.75)	13.00(8.25,25.00)	20.00(16.25,38.75)[a]	29.50(23.75,46.50)[a]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$

五、注射后相关不良反应

最常见的不良反应为因注射部位疼痛导致哭闹(95.32%),一般注射后即缓解;其次为不同程度的一过性肌肉无力(73.83%),一般 2~4 周恢复。3 组患儿注射 BTX-A 不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无全身不良反应及过敏性休克。

讨　论

BTX-A 是治疗脑瘫患儿痉挛的有效方法,其通过降低靶肌肉的肌张力,从而改善步态[2, 10-11]。2009 年,BTX-A 治疗脑瘫的指南指出应考虑总剂量、靶肌肉剂量、治疗目标,并且应该根据患儿的体重来计算总剂量[12]。相关文献指出,GMFCS Ⅰ~Ⅳ级患儿每次可注射 BTX-A 的最大总剂量为<400 U 或 16~20 U/kg,每次大肌肉最大注射剂量为 6 U/kg,小肌肉最大注射剂量为 2 U/kg[13-14]。但目前对于 BTX-A 注射治疗痉挛型脑瘫患儿的最佳剂量选择尚无定论。一些研究表明大剂量比小剂量更有效[15-16],也有研究表明大剂量与小剂量的疗效差异无统计学意义[17-18]。有研究报道,按照 6 U/kg 的标准将 BTX-A 注射于大鼠,发现其肌肉组织产生微观结构损伤,步态受损[19]。因不能排除 6 U/kg的 BTX-A 注射是否会对脑瘫患儿产生影响,故本研究选取 3~5 U/kg 的 BTX-A 进行注射。

小腿三头肌包括腓肠肌和比目鱼肌,因 BTX-A 注射比目鱼肌易导致踝关节不稳定,影响患儿平衡能力,故本研究选择腓肠肌为靶肌肉。目前对于下肢痉挛为主的脑瘫患儿痉挛评定,诸多文献显示 MTS 分级比改良 Ashworth 分级具有更高的可靠性与灵敏性[7, 20],采用 MTS 中 R1 和 R2 进行评定,考虑了在快速和慢速的情况下被动牵张反应时肌肉的阻力,更好地考虑了痉挛的速度依赖特性。本研究显示,3 组患儿在治疗后 1、3、6 个月,MTS 分级较组内治疗前有所变化,组间同时间点比较差异无统计学意义,提示不同剂量 BTX-A 注射在降低肌张力方面无明显差异。MTS 分级在注射后 1 个月时下降最明显,与 BTX-A 注射后 2~4 周肌张力下降最明显相符合。注射后 3 个月时,MTS 分级评分有所增高,但各组患儿治疗后 R1、R2 角度与组内治疗前相比,差异仍有统计学意义。各组治疗后不同时间点 R1、R2 角度比较,差异无统计学意义,说明 BTX-A 注射可以有效缓解肌痉挛,但不同剂量的肉毒毒素注射对脑瘫患儿无明显差别。

PBS 是一种适用于儿童运动障碍的平衡测量方法,具有良好的重测性和评估可靠性,PBS 可以评定与行走和站立相关的平衡功能,可用于评估平衡功能的各个方面[9]。GMFM 是衡量脑瘫患儿运动功能的常用量表,具有良好的信度与效度[21]。小腿三头肌痉挛可引起脑瘫患儿患侧足跟离地,着地面积减少,重心不稳,导致患儿大运动及平衡能力落后。GMFCS Ⅰ~Ⅲ级患儿 BTX-A 的治疗目标主要在于改善步态和运动功能[14]。对于年幼的儿童,运动发育仍在进行,BTX-A注射可减轻痉挛肌肉张力,从而纠正异常姿势,提高患儿粗大运动及平衡能力。本研究显示,治疗后 1 个月各组组内比较,患儿 GMFM D、E 区评分较治疗前无明显变化,考虑与患儿肌张力下降有关,随着治疗

时间的延长,D、E 区评分逐渐增高,治疗后 6 个月评分最高,与治疗前比较,差异有统计学意义。PBS 评分在治疗 3 个月后逐渐提高,6 个月时评分最高,但组间比较差异无统计学意义,与本课题前期研究不同剂量 BTX-A注射治疗腘绳肌痉挛研究结果相一致[6]。

目前常用的注射定位技术有徒手、肌电图、经皮或肌内电刺激及超声引导等,因超声引导定位准确,实时监测注射过程,极大减少了损伤周围血管、神经的概率[22]。本研究在超声引导下进行 BTX-A 注射,精确注入腓肠肌内外侧头肌腹部,无明显出血。在安全性方面,本研究未发现严重不良反应,最常见的不良反应为注射部位疼痛,注射后疼痛很快缓解;其次为一过性肌张力下降,一般 4 周内可恢复。3 组患儿的不良反应情况比较,差异无统计学意义。

综上,本研究结果发现,3 组不同剂量的 BTX-A 注射在治疗脑瘫患儿尖足的疗效及安全性方面无显著性差异。BTX-A 价格相对高昂,合适的剂量选择可减轻患儿家庭的经济压力。从临床疗效、不良反应及家庭经济负担等方面综合考虑, 本研究推荐单侧腓肠肌 BTX-A 注射的最佳剂量为 3 U/kg。本研究存在入组患儿年龄及 BTX-A 剂量选择局限、GMFCS 分级不全、随访时间短等不足之处,在后续研究中会组织大样本、多中心的研究,进一步探讨 BTX-A 注射治疗脑瘫儿童的最佳剂量。

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. DOI:10.3760/j.issn.2095-428X.2014.19.024.

[2] Martinez-Castrillo JC, Pena-Segura JL, Sanz-Cartagena P, et al. Myths and evidence on the use of botulinum toxin: spasticity in adults and in children with cerebral palsy[J]. Rev Neurol, 2017,64(10):459-470.

[3] Flemban A, Elsayed W. Effect of combined rehabilitation program with botulinum toxin type A injections on gross motor function scores in children with spastic cerebral palsy[J]. J Phys Ther Sci, 2018,30(7):902-905.DOI:10.1589/jpts.30.902.

[4] 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.DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.006.

[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, 2010,32(5):397-399.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.05.027.

[6] 朱登纳, 安爽, 王明梅, 等. 不同剂量 A 型肉毒毒素注射缓解脑性瘫痪患儿腘绳肌痉挛的前瞻性研究[J]. 中国康复医学杂志,2018,33(5):506-512.DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.05.003.

[7] Alhusaini AA, Dean CM, Crosbie J, et al. Evaluation of spasticity in children with cerebral palsy using Ashworth and Tardieu scales compared with laboratory measures[J]. J Child Neurol, 2010,25(10):1242-1247.DOI:10.1177/0883073810362266.

[8] Ko J, Kim M. Reliability and responsiveness of the gross motor function measure-88 in children with cerebral palsy[J]. Phys Ther,2013,93(3):393-400.DOI:10.2522/ptj.20110374.

[9] Yi SH, Hwang JH, Kim SJ, et al. Validity of pediatric balance scales in children with spastic cerebral palsy[J]. Neuropediatrics,2012,43(6):307-313.DOI:10.1055/s-0032-1327774.

[10] Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy[J]. Curr Opin Pediatr, 2015,27(1):67-74.DOI:10.1097/MOP.0000000000000180.

[11] Hastings-Ison T, Blackburn C, Rawicki B, et al. Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial[J]. Dev Med Child Neurol,2016,58(7):750-757.DOI:10.1111/dmcn.12962.

[12] 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.DOI:10.1016/j.ejpn.2009.09.005.

[13] Swinney CM, Bau K, Burton KLO, et al. Severity of cerebral palsy and likelihood of adverse events after botulinum toxin A injections[J]. Dev Med Child Neurol,2018,60(5):498-504.DOI:10.1111/dmcn.13686.

[14] 中华医学会儿科学分会康复学组. 儿童脑性瘫痪肉毒毒素治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2018,56(7):484-488.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.07.002.

[15] 高宝勤. 不同剂量 A 型肉毒毒素治疗小儿脑性瘫痪疗效对照研究[J]. 首都医科大学学报,2003,24(1):73-75.DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2003.01.022.

[16] 王雅洁. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑性瘫痪下肢肌群的剂量-反应关系研究[J]. 中国当代儿科杂志. 2007,9(3):247-248.DOI:10.3969/j.issn.1008-8830.2007.03.017.

[17] Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis[J]. JAMA,2012,307(16):1736-1745.DOI:10.1001/jama.2012.505.

[18] 彭桂兰. 肌电图引导下不同剂量肉毒素治疗痉挛性脑瘫的疗效观察[J]. 临床儿科杂志, 2011,29(11):620.DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2011.11.022.

[19] Pinge J, Nielsen MS, Lauridsen T, et al. Injection of high dose botulinum-toxin A leads to impaired skeletal muscle function and damage of the fibrilar and non-fibrilar structures[J]. Sci Rep, 2017,7(1):14746.DOI:10.1038/s41598-017-14997-3.

[20] 严晓华, 何璐, 郑韵, 等. 改良 Ashworth 量表与改良 Tardieu 量表在痉挛型脑瘫患儿评定中的信度研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(1):18-21.DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.01.005.

[21] Salavati M, Krijnen WP, Rameckers EA, et al. Reliability of the modified gross motor function measure-88 (GMFM-88) for children with both spastic cerebral palsy and cerebral visual impairment: a preliminary study[J]. Res Dev Disabil,2015,10(1):45-46.DOI:10.1016/j.ridd.2015.07.013.

[22] 卢晓芳, 李海峰, 周雪娟, 等. 不同定位技术联合强化康复训练对脑瘫患儿下肢痉挛的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2015,37(8):604-607.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.08.013.

(修回日期:2020-04-03)
(本文编辑:凌　琛)