

· 临床研究 ·

不同定位技术引导肉毒毒素治疗脑瘫患儿踝跖屈肌群痉挛的对照研究

徐开寿 燕铁斌 麦坚凝

【摘要】 目的 比较电刺激定位技术与经验定位引导肉毒毒素 A (BTX-A) 注射治疗脑瘫患儿踝跖屈肌群痉挛的临床疗效。**方法** 45 例脑瘫患儿随机分为电刺激定位组 23 例, 经验定位组 22 例。2 组接受 BTX-A 注射后 3 d, 开始进行 10 d 物理治疗, 之后改由家长在家治疗。患儿在治疗前和治疗后 3 d、2 周、1 个月、2 个月、3 个月进行以下评定: ①踝关节被动活动范围 (PROM); ②改良 Ashworth 量表 (MAS) 评分; ③综合痉挛量表 (CSS) 评分; ④粗大运动功能量表 (GMFM) D、E 项评分; ⑤步行速度。**结果** 2 组患儿的前 PROM、MAS 评分、CSS 评分、GMFM 评分和步行速度, 在治疗后 2 周、1 个月、2 个月、3 个月分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。PROM、CSS 评分在治疗后 3 d、2 周、1 个月、2 个月、3 个月组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MAS 评分在治疗后 3 d、2 个月、3 个月时组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GMFM 评分在治疗后 2 个月、3 个月组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。步行速度差值在治疗后 2 个月、3 个月时组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 电刺激定位技术较经验定位引导 BTX-A 注射结合物理治疗能更好地缓解脑瘫患儿踝跖屈肌群痉挛, 提高患儿运动能力。

【关键词】 肉毒毒素; 定位技术; 脑性瘫痪; 痉挛; 物理治疗

Effects of botulinum toxin on spasticity in the ankle plantar flexors of children with cerebral palsy: A randomized, controlled trial XU Kai-shou*, YAN Tie-bin, MAI Jian-ning. * Department of Neurology and Rehabilitation, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objective To compare the effect of botulinum toxin A (BTX-A) applied according to experience with its effect when the application is guided by electrical stimulation on spasticity in the ankle plantarflexors of children with cerebral palsy (CP). **Methods** Forty-five children with CP were randomly assigned into 2 groups to receive injections of BTX-A guided by electrical stimulation, or injections of BTX-A guided by experience. All children received a local injection in the ankle plantar flexors. Physiotherapy and ankle-foot orthoses were applied by a physical therapist 3 days after the BTX-A injections. After the first 10 days, the therapy was administered by the patient's family. Clinical assessments included the patient's passive range of movement (PROM), scoring on the Ashworth scale (MAS), the composite spasticity scale (CSS), and the D and E dimensions of the gross motor function measure (GMFM), and walking velocity (WV). Assessments were performed before treatment and at 3 days, 2 weeks, 1, 2, and 3 months following the injection with BTX-A. **Results** All children showed significant decrease in spasticity (PROM, MAS and CSS) after 3 days. The improvement was maintained at 3 months. When compared with the results before the injection, the improvements in standing and walking (GMFM) and in walking velocity were statistically significant after 2 weeks of treatment for both groups, and were maintained at 3 months. The differences in PROM and CSS scores at 3 days, 2 weeks, 1, 2, and 3 months following the injection were statistically significant between the 2 groups. Significant differences were also found between the 2 groups in MAS scores at 3 days, 2 and 3 months after treatment, and in GMFM and WV at 2 and 3 months after treatment. **Conclusions** A BTX-A injection, whether guided by electrical stimulation or experience, in combination with physiotherapy, can reduce spasticity in the ankle plantarflexors of ambulant children with CP and improve their functional performance. BTX-A injection guided by electrical stimulation was more effective than an injection guided by experience.

【Key words】 Botulinum toxin; Localizing techniques; Cerebral palsy; Spasticity; Physiotherapy

自从 Koman 等^[1] 1993 年首先报道对脑瘫患儿使用肉毒毒素 A (botulinum toxin A, BTX-A) 局部肌

肉注射治疗痉挛以来, 使用 BTX-A 治疗脑瘫患儿局部痉挛的研究越来越多。影响 BTX-A 疗效的因素很多, 其中剂量和定位技术非常关键, BTX-A 定位技术目前主要有肌电图、电刺激、经验定位和超声等, 但这方面的研究不多^[2,3]。本文通过随机对照研究比

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院康复医学科 (徐开寿、燕铁斌); 广州市儿童医院神经康复科 (徐开寿、麦坚凝)

通讯作者: 燕铁斌

较电刺激和经验定位技术对 BTX-A 治疗脑瘫患儿局部痉挛效果的影响,为 BTX-A 的临床应用进一步提供客观证据。

资料与方法

一、研究对象

2004 年 6 月至 2005 年 8 月广州市儿童医院神经康复科门诊和病房住院治疗的脑瘫患儿,共 45 例。

1. 入选标准:①符合 1988 年第一届小儿脑瘫座谈会制定的关于脑瘫的诊断和分类标准^[4];②年龄 2~10 岁;③改良 Ashworth 量表 (Modified Ashworth Scale, MAS) 评定踝跖屈肌群肌张力在 2 级及以上者;④具有一定的步行能力,可独立行走 3 m 以上;⑤具有一定的认知能力,能理解简单指令^[5]。

2. 排除标准:①脑炎或脑外伤后遗症引起的踝跖屈肌群痉挛;②MAS 评定除踝跖屈肌群外,下肢其他肌群肌张力在 2 级以上。

3. 分组方法:本研究利用计算机软件按 MAS 得分、粗大运动功能量表 (Gross Motor Function Measure, GMFM) 中的 D 和 E 两项的功能区得分、步行速度等 3 个参数进行分层随机法分组,将研究对象随机分为 2 组:电刺激定位引导 BTX-A 注射结合物理治疗组 (电刺激定位组, 23 例);经验定位引导 BTX-A 注射结合物理治疗组 (经验定位组, 22 例)。

2 组患儿的性别、痉挛下肢的侧别及肢体数经 χ^2 检验,年龄、(每公斤体重 BTX-A 注射剂量、每个位点 BTX-A 注射剂量、注射位点数等)经独立样本 t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(例)		侧别(例)		肢体数 (个)	年龄 (月, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	右	左		
电刺激定位组	23	16	7	18	14	32	55.3 $\pm$ 11.5
经验定位组	22	15	7	17	14	31	59.4 $\pm$ 22.7

注:2 组比较, $P > 0.05$

二、治疗方法

1. BTX-A 注射技术:采用兰州生物制品研究所生产的衡力® BTX-A,1 次治疗的最大总量为 12 U/kg 体重,每点注射最大量为 10 U,每点注射液体体积 0.2 ml。患儿处于俯卧位,电刺激定位组采用北京产 KX-3A 型痉挛肌治疗仪的 B 路输出,频率 0.66~1 Hz,脉宽 0.1~0.5 ms,电流强度 0~10 mA。电极采用表面电极,其中,1 个电极固定于患肢腘窝处,另 1 个电极在患肢踝跖屈肌群肌腹上固定,同时调节电流输出强度,选择最小的能引起肌肉明显收缩的电刺激点,此时稳定电流输出强度,在肌腹上移动该电极,取

较明显收缩处标点,依肌肉大小取 6~9 个注射位点 (此注射位点为踝跖屈肌群的运动点及亚运动点),并完成 BTX-A 注射。经验定位组由另一研究者根据经验,在患儿踝跖屈肌群肌腹上依肌肉大小取 6~9 个注射位点,并完成 BTX-A 注射。

2. 物理治疗:2 组患儿均由专业治疗师进行康复治疗,每天 1 次,每次约 3 h,10 次为 1 个疗程。2 组在 BTX-A 注射后 3 d 开始物理治疗,并配戴踝足矫形器 (ankle-foot orthosis, AFO)。根据脑瘫患儿的运动功能状况、运动学习理论和神经发育学理论,综合国内外文献报道^[6-9],2 组患儿每天的物理治疗计划如下:患侧小腿三头肌牵伸训练 (5 min);对患侧股四头肌和腓绳肌采用渐进抗阻力训练法进行力量训练,对患侧足背伸肌群、躯干肌和臀大肌采用徒手肌力训练 (训练分 2 组进行,10 次/组,组间休息 1 min);患侧下肢负重训练 (10 min);蹲下、站起训练 (10 次/min 连续作 2 min);重心转移训练 (10 min);站立与步行训练 (30 min);步态训练 (15 min);上下台阶 (10 min);下肢平衡协调性训练 (5 min);痉挛肌治疗仪 (A 路输出电极置于踝跖屈肌群肌腱、B 路输出电极置于踝背伸肌群肌腹,20 min)。配戴 AFO 不少于 2 h。2 组患儿训练的运动量根据训练后第 2 天的反应作适当调整。

3. 家庭治疗计划:2 组患儿在医院接受物理治疗 1 个疗程后,改由家长在家治疗。每天内容包括:患侧小腿三头肌牵伸训练 (5 min);患侧下肢负重训练 (10 min);重心转移训练 (10 min);站立与步行训练 (60 min);步态训练 (15 min);上下台阶 (10 min);下肢平衡协调性训练 (10 min)。配戴 AFO 不少于 3 h。

三、评定方法

采用专人盲法评定。患儿入选后分别在治疗前和治疗后 3 d、2 周、1 个月、2 个月、3 个月时进行以下评定:伸膝位踝关节被动活动范围 (passive range of movement, PROM),踝关节中立位为 0°,踝背伸范围为正值,踝跖屈范围为负值;MAS 评分;综合痉挛量表 (Composite Spasticity Scale, CSS) 评分;GMFM (D、E) 评分;步行速度 (让患儿以平常的速度步行 3m 的距离,测量所需时间,测试 3 次,取平均值)。

四、统计学分析

用 SPSS 12.0 统计软件分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验或 Wilcoxon Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

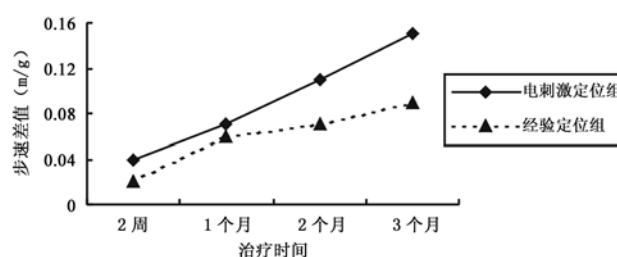
结 果

经过 3 个月的治疗,2 组患儿治疗前、后疗效比较如下。

1. 两组患儿的踝跖屈肌群痉挛程度 (PROM、MAS 评分、CSS 评分) 治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 3 d、2 周、1 个月、2 个月、3 个月, 与治疗前比较, 2 组患儿踝跖屈肌群痉挛均有缓解, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。治疗后 3 d、2 个月、3 个月, 电刺激定位组与经验定位组比较, 电刺激定位组患儿踝跖屈肌群痉挛 (PROM、MAS 评分、CSS 评分) 缓解更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 2 周、1 个月, 电刺激定位组与经验定位组比较, 电刺激定位组患儿踝跖屈肌群痉挛 (PROM、CSS 评分) 缓解也更明显, 差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2. 两组患儿的站立与步行能力 (GMFM 评分) 治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 周、1 个月、2 个月、3 个月, 与治疗前比较, 2 组患儿的站立与步行能力均有提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后 2 个月、3 个月, 电刺激定位组与经验定位组比较, 电刺激定位组患儿的站立与步行能力的提高更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3. 两组患儿的步行速度治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 周、1 个月、2 个月、3 个月与治疗前比较, 2 组患儿的步行速度均有提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。在治疗后 2 个月、3 个月, 电刺激定位组与经验定位组比较, 电刺激定位组患儿的步行速度差值变化更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。



注: 步速差值为治疗后各时间点步速减去治疗前步速

图 1 2 组治疗后各时间点步速差值比较

讨 论

本研究中 2 组患儿的性别、年龄、痉挛下肢的侧别及肢体数等临床资料, 以及踝 PROM、MAS 评分、CSS 评分、GMFM 评分、步行速度等治疗前的评定结果差异无统计学意义, 说明 2 组具有可比性。2 组患儿注射 BTX-A 后均无明显的副作用, 且每公斤体重 BTX-A 注射剂量、每个位点 BTX-A 注射剂量、注射位点数等差异无统计学意义, 可排除 BTX-A 注射剂量和位点对结果的影响, 也表明 2 组资料具有可比性。因此, 2 组评定结果之间差异的显著性可以证明 BTX-A 靶肌肉注射的疗效与定位技术有关。

本研究发现 2 组患儿的踝 PROM、MAS 评分、CSS 评分、GMFM 评分、步行速度治疗后 2 周、1 个月、2 个月、3 个月分别与治疗前相比, 差异均有统计学意义, 说明两种定位方法引导 BTX-A 注射结合物理治疗对脑瘫患儿踝跖屈肌群痉挛均有良好的临床效果。但治

表 2 2 组患儿治疗前、后各时间点 PROM、MAS 评分、CSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	PROM(°)					
		治疗前	3 d	2 周	1 个月	2 个月	3 个月
电刺激定位组	23	-8.8 ± 6.3	5.9 ± 7.8 *	10.0 ± 6.2 *	11.7 ± 5.6 *	11.2 ± 4.9 *	11.2 ± 4.4 *
经验定位组	22	-7.6 ± 6.0	2.0 ± 3.7	6.8 ± 2.8	8.6 ± 2.8	8.6 ± 2.9	8.6 ± 2.9
组 别	例数	MAS(分)					
		治疗前	3 d	2 周	1 个月	2 个月	3 个月
电刺激定位组	23	2.8 ± 0.5	1.1 ± 0.7 *	0.8 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.9 ± 0.4 *	1.0 ± 0.3 *
经验定位组	22	2.7 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.3
组 别	例数	CSS(分)					
		治疗前	3 d	2 周	1 个月	2 个月	3 个月
电刺激定位组	23	13.3 ± 1.6	7.8 ± 1.3 *	7.8 ± 1.0 *	7.1 ± 0.9 *	7.3 ± 0.8 *	7.5 ± 0.9 *
经验定位组	22	12.5 ± 1.6	8.7 ± 1.6	8.0 ± 1.4	7.8 ± 1.2	7.9 ± 1.2	8.3 ± 1.1

注: 与经验定位组比较, * $P < 0.05$, 与治疗前比较, # $P < 0.001$

表 3 2 组患儿治疗前、后各时间点 GMFM 评分、步行速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	GMFM(分)					步行速度(m/s)				
		治疗前	治疗后#				治疗前	治疗后#			
			2 周	1 个月	2 个月	3 个月		2 周	1 个月	2 个月	3 个月
电刺激定位组	23	55.8 ± 9.3	62.4 ± 10.3	66.8 ± 11.0	71.0 ± 10.3 *	74.4 ± 9.5 *	0.55 ± 0.12	0.59 ± 0.14	0.63 ± 0.14	0.66 ± 0.14	0.70 ± 0.14
经验定位组	22	54.5 ± 10.9	58.6 ± 10.9	61.3 ± 10.6	64.0 ± 10.3	65.8 ± 10.4	0.61 ± 0.17	0.64 ± 0.18	0.66 ± 0.18	0.68 ± 0.18	0.69 ± 0.19

注: 与经验定位组比较, * $P < 0.05$, 与治疗前比较, # $P < 0.01$

疗后 3 d, 2 组的踝 PROM、MAS 评分、CSS 评分相比, 差异均有统计学意义, 这种显著性一直持续到治疗后的 2 个月、3 个月。Koman 等^[10]认为靶肌肉 BTX-A 注射需要准确的定位, 才能更好地发挥 BTX-A 的抗痉挛作用。Kinnett^[11]也认为电刺激定位技术引导 BTX-A 注射治疗脑瘫患儿肢体痉挛, 有更好的临床疗效。本研究结果与文献报道一致。

国外 BTX-A 注射采用肌电图引导下的注射技术^[12], 国内则以经验定位(俗称“盲打”)为主, 采用经皮电刺激定位技术引导 BTX-A 注射未见报道, 其与经验定位效果之间的随机对照研究也未见报告^[2,13]。Chin 等^[14]在分析了 226 例使用 BTX-A 注射治疗脑瘫患儿肢体痉挛时的定位技术情况后, 发现经验定位引导 BTX-A 注射, 定位不够精确, 影响疗效, 而电刺激定位技术效果较好。Childers^[15]也认为电刺激定位引导 BTX-A 注射治疗脑瘫患儿的肢体痉挛有较理想的效果。本研究也发现与经验定位技术比较, 电刺激定位技术能更好地缓解痉挛。其机制可能为靶肌肉 BTX-A 注射应集中在运动点(motor point), 运动点是神经肌肉接头的高密度区域, 电刺激定位技术可准确找到靶肌肉的运动点, 从而将 BTX-A 尽可能多地注射到或接近神经肌肉接头结合区^[16]。

2 组患儿的 GMFM 评分在治疗后 2 个月、3 个月的差异显示出统计学意义, 提示电刺激定位技术较经验定位引导 BTX-A 注射结合物理治疗能更好地提高患儿的站立与步行能力。其机制可能为电刺激定位能更准确地找到肌肉的运动点, 引导 BTX-A 注射到神经肌肉接头处, 有助于 BTX-A 发挥作用, 结合大强度、重复性高、与治疗目标相关联的物理治疗计划, 可使大脑功能重组, 痉挛肌群的肌张力降低效果显著, 肌肉运动模式激活更正常, 肌群间的协调控制能力加强, 使运动达到或接近正常的生物力学对线(alignment), 从而提高脑瘫患儿的运动能力^[10,11,14-17]。

Hesse 等^[18]认为, 对有独立步行能力的脑瘫患儿单纯使用 BTX-A 可使患儿有更成熟的肌肉激活模式, 步态改善, 但运动能力没有变化。本研究发现 2 组患儿步行速度的差异无统计学意义, 但在治疗后 2 个月、3 个月, 电刺激定位组患儿的步行速度差值变化更明显, 2 组患儿之间的步态也有差异, 电刺激定位组患儿步频较小、步长较大、患肢负重时间加长等。这可能与电刺激定位技术引导 BTX-A 注射后患儿的肌肉激活模式更成熟、选择性运动控制能力加强等机制有关, 具体机制需进一步的研究。

肌电图引导 BTX-A 注射是理想的注射方法, 但由于需要专门的仪器, 对技术操作要求比较高, 而痉挛肌治疗仪是比较普遍的理疗设备, 操作方便, 定位准确。

因此, 本研究报告的电刺激定位技术引导 BTX-A 注射方法适宜于在各级医院推广应用。

致谢:本课题得到广州市儿童医院杨思达、梁惠慈、李志斌、江慧敏等的大力帮助, 特此致谢!

参 考 文 献

- 1 Koman LA, Mooney JF, Smith BP, et al. Management of cerebral palsy with botulinum toxin A: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*, 1993, 13:489-495.
- 2 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. *中国康复医学杂志*, 2005, 20:860-862.
- 3 Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, et al. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet*, 2004, 363:249-250.
- 4 林庆, 整理. 小儿脑性瘫痪的定义、诊断条件及分型. *中华儿科杂志*, 1989, 27:162-163.
- 5 Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, et al. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-a treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*, 2005, 20:661-666.
- 6 燕铁斌, 罗向阳. 脑性瘫痪康复在于早期干预和综合治疗. *新医学*, 2004, 35:261-262, 276.
- 7 黄真. 脑性瘫痪的康复治疗. *中华儿科杂志*, 2005, 43:263-265.
- 8 麦坚凝. 国内脑性瘫痪康复治疗的现状和展望. *中华儿科杂志*, 2005, 43:241-243.
- 9 Mayston M. Evidence-based physical therapy for the management of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47:795.
- 10 Koman LA, Paterson SB, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs*, 2003, 5:11-23.
- 11 Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004, 83:59-64.
- 12 Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46:491-499.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 窦祖林. 痉挛-评估与治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 248-265.
- 17 廖伟, 赵聪敏, 于若谷, 等. A 型肉毒毒素联合上田法治疗痉挛型脑瘫儿童下肢肌张力障碍的疗效评价. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25:487-489.
- 18 Hesse S, Brandl-Hesse B, Seidel U, et al. Lower limb muscle activity in ambulatory children with cerebral palsy before and after the treatment with Botulinum toxin A. *Restor Neurol Neurosci*, 2000, 17:1-8.

(收稿日期: 2006-06-27)

(本文编辑: 熊芝兰)