

· 综述 ·

化学药物去神经支配治疗痉挛型脑性瘫痪的研究进展

赵建慧 张秀芳 侯梅

脑性瘫痪(简称脑瘫)是指胎儿出生前到出生后 1 个月因各种原因脑损伤所致的运动障碍和姿势异常,其中以锥体系损伤引起的痉挛型脑瘫最为常见,约占 60% ~ 70%^[1]。痉挛的发生机制比较复杂,一般认为是中枢神经系统损伤造成高位中枢对脊髓牵张反射的调控障碍或异常,使牵张反射过强或过于敏感。长期严重的肌肉痉挛会导致固定化的运动模式与姿势异常,使关节变形、挛缩,加重残疾程度。传统治疗痉挛型脑瘫的非手术方法包括:(1)去除加重痉挛的因素,如疼痛、疲劳、紧张、兴奋、寒冷、疾病、睡眠紊乱、不良运动和体内激素水平的变化等;(2)神经生理学疗法,主要有生物学机制方法、神经生理学方法、发育学方法以及感知方法;(3)矫形支具;(4)口服药物,如巴氯酚(baclofen)、替扎尼定(tizanidine)、地西泮(diazepam)和丹曲林(dantrolene)^[2]。近年来,国内外普遍采用化学药物去神经支配来解除痉挛。通常所用的方法包括苯酚注射、酒精注射、肉毒毒素(botulinum toxin, BTX)注射以及巴氯酚鞘内注射。通过去神经支配,可以降低肌张力,从而提高患者运动能力。我们就近年来化学药物去神经支配治疗痉挛型脑瘫的相关研究进展综述如下。

苯酚阻滞术

1959 年, Kelly 等报道了经皮注射苯酚溶液能缓解痉挛,此后这项技术便被应用到脑瘫的痉挛治疗中。苯酚是神经崩解剂,可使蛋白质变性,造成周围组织无选择性坏死,包括神经和肌肉的凝固性坏死,数月后,神经轴突开始再生。注射苯酚数周后可造成周围神经纤维华勒变性,神经系统周围的微循环也会受到影响;贴近运动神经注射可破坏部分运动神经纤维,使传入肌肉的神经冲动减少,牵张反射减弱,从而缓解痉挛。苯酚的注射浓度为 5% ~ 12%^[3,4],其疗效持续时间平均为 69 周^[5],被阻滞神经所支配肌肉的运动能力、阻滞位点、试剂浓度和体积等因素均可影响疗效持续时间^[6]。苯酚对神经、肌肉、血管和软组织均有破坏作用,副作用如皮肤坏死、肌肉纤维化、肌肉萎缩、感觉丧失、永久性肌无力等发生率较高(17.57%),也较严重^[5]。

酒精注射

早在 19 世纪 60 年代国外就有应用酒精注射治疗脑瘫痉挛的报道^[6]。其作用机制与苯酚相似,即通过局部注射引起蛋白质变性和神经坏死。酒精注射后数小时内起效,疗效持续时间为 2 ~ 36 周,随着神经肌肉接头处再生,其效果减弱^[7]。所用酒精浓度一般为 45% 或 65%,对操作要求严格,需经皮刺激神经来定位。酒精注射所引起的副作用报道较少,常见的包括疼痛、血管炎症和皮肤瘙痒等。疼痛常难以忍受,需要服用镇静剂或施行全身麻醉后再行注射。

BTX 注射

1993 年, Koman 等首次报道了应用 BTX-A 治疗脑性痉挛,近十余年来已被广泛应用于临床。BTX 是梭状芽孢杆菌属肉毒杆菌在厌氧环境中产生的一种极强的外毒素,根据毒素抗原性的不同可分为 A、B、C₁、C₂、D、E、F、G 等 8 种类型。由于 BTX-A 易于结晶成标准状态,使用时可用生理盐水稀释,因此对其研究较多。BTX-A 由一条单一的多肽链组成,激活后裂解为两条分子链。重链羧基先与胆碱能神经末梢突触前受体结合,其氨基基段为通道形成区域,而后轻链移位于细胞内,通过酶效应抑制神经-肌肉接头处突触前膜乙酰胆碱囊泡的量子性释放,抑制过度兴奋的运动神经元所致的肌肉收缩,降低肌张力^[5]。因此,在所选肌肉的特定部位注射 BTX-A 可以达到减轻痉挛的目的。另外, BTX-A 的神经阻滞作用有选择性且可逆。有动物实验显示, BTX-A 只是暂时抑制神经介质的释放,小鼠在停止注射后 91d,神经-肌肉接头处的突触功能恢复^[6]。

BTX-A 用于痉挛型脑瘫的治疗,可减轻痉挛,防止挛缩,增强和巩固康复治疗效果。国内有研究报道^[8], BTX 主要适用于已具备必需的基本功能,尚未形成固定挛缩和畸形,且常规康复治疗效果不理想的患儿,年龄段主要为学龄前期(2 ~ 5 岁,峰值为 3.5 岁);但在作为诊断、评价和手术辅助治疗时,年龄则不受此局限。Gormley 等^[9]报道,第 1 次接受 BTX 注射的脑瘫患儿平均年龄为 6.2 岁,注射部位大多为下肢肌肉,如内收肌、腓绳肌、小腿三头肌和胫后肌^[10]。Autti-Ramo 等^[11]报道,由于 BTX-A 作用时间较短,可引起功能降低(上肢功能的倒退,但仅限于注射后的前 1 ~ 3 周),因此对上肢肌肉的选择应谨慎,仅对运动学习能力强、训练能动性高、不伴有固定挛缩的患者效果好,而对某些重症上肢痉挛患儿并不适合。

注射 BTX-A 时,应选择合适的注射针头将足量的毒素注射到靶肌肉内,以便于毒素传送到神经肌肉接头处。注射的定位可借助于肌电描记、超声、肌腹触诊或解剖标志。注射剂量主要取决于靶肌肉的数量和患者的年龄。国外学者推荐 BTX-A 治疗脑瘫每次注射的最大剂量为 15 U/kg 体重或 1 次注射总量为 400 U;大肌肉的注射剂量为每次 3 ~ 6 U/kg 体重;小肌肉的注射剂量为每次 1 ~ 3 U/kg 体重;每个注射点的最大剂量为 50 U,可将每块肌肉的总注射量等分于不同的注射点来完成,每 3 个月注射不得超过 1 次,每 6 个月或更长时间注射 1 次^[12]。Gormley 等^[9]对 2 年间应用 BTX-A 治疗的 270 例患儿进行了回顾性分析,平均注射剂量为 7.7 ~ 10.8 U/kg 体重,单次注射总剂量为 154 ~ 205 U,注射间隔时间为 134 ~ 199 d。在下肢,较高剂量的疗效优于较低剂量,且副作用无显著区别;而上肢肌肉如果注射剂量过高,患者握力会减弱,尤其是前臂肌肉,因此不应超过 1.5 U/kg 体重^[11]。

BTX-A 在下肢的应用较常见和广泛。有研究报道 70% ~ 82% 的患儿可观察到在短期内痉挛减轻,中期(1 ~ 2 年)有效率

作者单位:266011 青岛,青岛市儿童医院,残疾儿童医疗康复医学中心(赵建慧、侯梅);青岛市社会福利院(张秀芳)

约为 50%^[13]。Koman 等^[14] 回顾了应用 BTX-A 治疗马蹄内翻足的 207 例患儿,大约每 3 个月进行 1 次腓肠肌注射,平均治疗时间为 1.46 年,随访发现 46% 的患儿动力性步态模式 PRS (Physician Rating Scale) 评分有改善;随后 2 年中,有 41% ~ 58% 的患儿疗效得以保持;仅有 6% 的患儿产生抗体,治疗失败。Deleplanque 等^[15] 研究了 BTX-A 单次注射对因髋内收肌痉挛而不能行走的脑瘫患儿功能恢复和矫形的作用,注射 BTX-A 后 1,3,6 和 12 个月随访发现,患儿的 Ashworth 评分降低,肌肉疼痛减轻;多数患儿在注射后 6 个月仍有效;低年龄组和随访中反应良好的患者功能预后最佳。Sanchez-Carpintero 等^[10] 指出,注射 BTX-A 后 2 个月缓解痉挛的效果最明显,可维持 4 ~ 6 个月或更长,之后逐渐减弱。

BTX-A 注射的安全性较好,不良反应发生率较低。常见的与治疗相关的副作用包括易绊倒、下肢痛性痉挛、无力、注射肌肉萎缩以及流感样症状,发生率约为 1% ~ 11%^[14]。Slawek 等^[16] 报道,在 96 例接受 BTX 治疗的脑瘫患儿中,6.2% 出现下肢肌无力(平均持续 13.8 d),5.2% 出现下肢疼痛,4.1% 出现流感样症状,没有与治疗相关的严重副作用报道。准确掌握注射位点和深浅,坚持个体化原则,多点注射而不是大剂量的单点注射,可减少副作用的发生^[8]。由于 BTX-A 本质为蛋白质,具有免疫原性,但患者抗体出现的几率较低,国外报道为 5 ~ 6%^[11]。还可通过尽量减小有效剂量、合理延长治疗时间间隔、避免加强注射或换一种肉毒毒素亚型^[6] 来减少或避免抗体的产生。

对拟行矫形手术治疗的患儿,注射 BTX-A 并不能使畸形改善,仍需借助手术^[15]。与传统的物理治疗相比,BTX-A 注射在改善痉挛程度、步行距离和粗大运动功能等方面均有优势,但步态模式无显著差异^[17]。注射 BTX-A 的目的是保持关节活动度、牵张程度和组织的柔软度,为学习正确的运动模式争取时间。

鞘内巴氯酚注射

巴氯酚为 γ -氨基丁酸受体激动剂,通过与脊髓 γ -氨基丁酸- β 受体结合而发挥其抑制性神经递质的作用,调控脊髓牵张反射,降低肌张力,缓解痉挛。与 BTX 不同,该药对神经肌肉接头处无药理作用^[18]。口服巴氯酚可轻微地改善脑性痉挛症状,但其脂溶性差,很难通过血脑屏障,因此活性有限^[6]。鞘内注射巴氯酚用量小,血药浓度低,脑脊液中浓度较高。

鞘内巴氯酚注射的普遍适应证为独立功能受限、护理困难的全身严重痉挛患儿,近年来扩大到肌痉挛妨碍步态及功能但可行走的病例^[19],接受注射的患儿年龄一般大于 4 岁,近年国外有报道将其应用于年龄更小的患儿^[20]。

与 BTX 注射相比,鞘内巴氯酚注射的操作较复杂。植入泵之前应先对患者进行筛选。具体的筛选方法为:巴氯酚 25 μg 蛛网膜下腔注射后,每隔 8 h 对患者的痉挛情况进行检测,若无效,则于第 3 天重复注射,剂量增至 37.5 μg ,检测方法同上,剂量增至 50 μg 仍无效者放弃治疗(此剂量为儿童用量)。巴氯酚泵系统由泵和与其连接的细小导管组成,泵为一个钛金属磁盘,直径约 7.6 cm,厚约 2.5 cm。将泵与细导管通过手术植入到患者腹部皮下,细导管环绕到背部,与另一根植入背部的细导管连接,并通过连于其另一端的 Touhy 针进入脑脊液^[21],一般进针

处为 L_{3~4} 椎间^[22]。术后患者应平卧 24 h,并给予抗感染治疗,至少观察 72 h^[23]。目前,常规使用的微型注射泵有 3 型,即机械气动式、电动式和手动式,其中电动式注射泵更精确并富有弹性,可通过内置的电脑程序在 1 d 内多次改变输入速度,调控药物剂量^[8]。鞘内巴氯酚的注射剂量一般为 100 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[6],有文献报道其平均剂量为 306 $\mu\text{g}/\text{d}$ (25 ~ 1 350 $\mu\text{g}/\text{d}$)^[23]。具体的剂量可根据临床效果而定,尤其对于需要一定痉挛度站立和行走的患儿,应从小剂量开始,酌情选择合适的剂量。鞘内给药的巴氯酚半衰期约为 5 h,在治疗初期增量的过程中,通常于植入后 6 ~ 12 个月出现平台期,临床医生应注意计算适宜的过渡剂量,以避免血药浓度的突然变化^[6]。

巴氯酚随脑脊液循环到脊髓和脑,对全身肌肉发挥作用。其对不随意运动型脑瘫无效^[19],而对于痉挛型脑瘫,可通过降低上、下肢的肌张力来改善肢体运动功能及日常生活能力,缓解呼吸肌痉挛,减轻睡眠呼吸暂停,还能缓解腹部肌肉痉挛,改善膀胱功能等。

Gilmartin 等^[24] 报道了鞘内巴氯酚注射对降低脑瘫痉挛的疗效,44 例患者分别给予鞘内巴氯酚和安慰剂注射,随访 39 个月时,巴氯酚组下肢 Ashworth 评分由 3.64 分降到 1.90 分,痉挛程度明显降低;上肢的痉挛程度也显著改善。Murphy 等^[25] 应用鞘内巴氯酚注射治疗小儿脑瘫痉挛,25 例 4.5 ~ 17.4 岁的脑瘫患儿治疗前及治疗后 6 和 12 个月分别进行 Ashworth 评分,结果治疗后 6 个月,下肢 Ashworth 评分从 (3.26 $\pm$ 0.73) 分降到 (2.34 $\pm$ 0.83) 分,上肢 Ashworth 评分从 (2.69 $\pm$ 0.79) 分降到了 (2.00 $\pm$ 0.55) 分,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后 12 个月 Ashworth 评分仍保持低水平。

鞘内巴氯酚注射治疗的副作用包括以下 3 个方面:(1)与药物本身有关的不良反应,如张力过低、嗜睡、恶心或呕吐、血压过低和头痛;(2)泵放置的并发症,包括脑脊液的滞留、脑脊液囊、脑膜炎、导管易位和阻塞、泵的二次植入等;(3)由于机械性原因及人为错误造成的药物过量所致昏迷或呼吸抑制。Gilmartin 等^[24] 观察了 44 例接受鞘内巴氯酚治疗的痉挛型脑瘫患者,有 42 例出现了与药物相关的不良反应,以肌张力低下、癫痫(无新发作)、嗜睡、恶心或呕吐最为常见,26 例出现与操作相关的不良反应。Murphy 等^[25] 报道了 25 例应用鞘内巴氯酚注射治疗的痉挛型患儿,其中 11 例需要泵重新植入,其主要原因是植入伤口并发症。

目前,对于痉挛型脑瘫患儿是否可用鞘内巴氯酚注射治疗取代矫形外科手术治疗还有争议。持续鞘内巴氯酚注射对重症脑性痉挛有一定效果。与 BTX 注射相比,鞘内巴氯酚注射作用范围广,还可根据治疗要求随时调节剂量。但该治疗操作复杂、费用昂贵、可出现重症并发症,应用时应权衡利弊,在其长期作用确定前仍需更多的经验^[26]。

综上所述,化学药物去神经支配只能作为降低痉挛性的选择性治疗手段,苯酚阻滞术对操作技术要求较严格,阻滞术后对神经、血管和软组织有破坏作用,副作用发生率较高,程度也较严重,国内很少应用;酒精注射价格低廉,但对操作要求亦同样严格,副作用发生虽少但较严重;鞘内巴氯酚注射效果较佳,但对技术、器械水平要求较高,费用昂贵,可出现重症并发症;而 BTX 多点注射实施方便,相对安全有效,在儿科应用广泛。值得强调的是,痉挛型脑瘫患儿的康复治疗计划包括多种方法,如物

理因子治疗、作业治疗、矫形支具的应用、药物和外科治疗等,化学药物注射作为一种可选择的降低痉挛性的方式,只有配合物理和作业治疗,才能获得最佳疗效。

参 考 文 献

- 1 李树春,主编. 小儿脑性瘫痪. 郑州:河南科学技术出版社,2000. 4.
- 2 Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF. Clinical treatment (non-surgical) of spasticity in cerebral palsy. *Rev Neurol*, 2002, 34:1-6.
- 3 Viel E, Pelissier J, Pellas F, et al. Alcohol neurolytic blocks for pain and muscle spasticity. *Neurochirurgie*, 2003, 49:256-262.
- 4 Verrotti A, Greco R, Spalice A, et al. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol*, 2006, 34:1-6.
- 5 刘建军, 纪树荣, 胡莹媛, 等. 神经阻滞术治疗痉挛型脑瘫的疗效分析. *中国康复医学杂志*, 2004, 19:33-35.
- 6 窦祖林, 主编. 痉挛——评估与治疗. 北京:人民卫生出版社, 2004. 93-95, 111-113, 240-242.
- 7 Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J Pediatr*, 2005, 72:869-872.
- 8 李晓捷. 在小儿脑瘫康复治疗中科学规范地应用肉毒毒素 A. *国外医学物理医学与康复学分册*, 2004, 24:172.
- 9 Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of botulinum toxin type A in pediatric patients with cerebral palsy: a three-center retrospective chart review. *J Child Neurol*, 2001, 16:113-118.
- 10 Sanchez-Carpintero R, Narbona J. Botulinum toxin in spastic infantile cerebral palsy: results in 27 cases during one year. *Rev Neurol*, 1997, 25:531-535.
- 11 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, 8:136-144.
- 12 Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF. Treatment of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin. *Rev Neurol*, 2002, 34:52-59.
- 13 Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs*, 2003, 5:11-23.
- 14 Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, et al. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics*, 2001, 108:1062-1071.
- 15 Deleplanque B, Lagueny A, Flurin V, et al. Botulinum toxin in the management of spastic hip adductors in non-ambulatory cerebral palsy children. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 2002, 88:279-285.
- 16 Slawek J, Madalinski MH, Maciag-Tymecka I, et al. Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology. *Pol Merkuriusz*, 2005, 18:298-302.
- 17 Yang TF, Chan RC, Chuang TY, et al. Treatment of cerebral palsy with botulinum toxin: evaluation with gross motor function measure. *J Formos Med Assoc*, 1999, 98:832-836.
- 18 Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy. *J Child Neurol*, 1996, 11:77-83.
- 19 Mooney JF 3rd, Koman LA, Smith BP. Pharmacologic management of spasticity in cerebral palsy. *J Pediatr orthop*, 2003, 23:679-686.
- 20 Albright AL, Awaad Y, Muhonen M, et al. Performance and complications associated with the synchromed 10-ml infusion pump for intrathecal baclofen administration in children. *J Neurosurg*, 2004, 101:64-68.
- 21 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, et al. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke*, 2001, 32:2099-2109.
- 22 Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. *Arch Phys Rehabil*, 1996, 77:35-39.
- 23 Gerszten PC, Albright AL, Johnstone GF. Intrathecal baclofen infusion and subsequent orthopedic surgery in patients with spastic cerebral palsy. *J Neurosurg*, 1998, 88:1009-1013.
- 24 Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol*, 2000, 15:71-77.
- 25 Murphy NA, Irwin MC, Hoff C. Intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: efficacy and complications. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83:1721-1725.
- 26 Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, et al. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg*, 1997, 87:409-414.

(修回日期:2006-04-10)

(本文编辑:吴倩)

· 短篇论著 ·

两种物理因子治疗压疮 102 例的疗效观察

杨全兴 曾莉 毕世庆

压疮是脑卒中及脑外伤患者易发的并发症之一,如早期康复护理跟不上,它不仅对患者的病情与康复造成影响,如发生压疮感染,可引起败血症,导致患者死亡,临床上常用药物治疗压疮。2001 年 3 月至 2005 年 3 月,我科采用氦-氖激光及直线偏光近红外线治疗Ⅲ、Ⅳ期压疮患者 102 例,疗效满意。报道如下。

一、资料与方法

压疮患者 102 例,其中男 57 例,女 45 例;年龄 14~72 岁,

平均 43 岁;脑外伤 45 例,脑卒中 50 例,其他原因 7 例;102 例患者压疮共有 116 处;所有患者均为骶、髋部压疮,其中 10 例合并背部压疮,4 例合并足跟压疮;压疮面积最大 10 cm × 14 cm,最小 2 cm × 2 cm,平均 6 cm × 8 cm。将 102 例患者随机分为氦-氖激光组 50 例,压疮 56 处;其中Ⅲ期压疮 34 处,Ⅳ期压疮 22 处。直线偏光近红外线组(红外线组)52 例,压疮 60 处;其中Ⅲ期压疮 36 处,Ⅳ期压疮 24 处。所有患者治疗前用生理盐水清洗压疮,有坏死组织者则由护士清除坏死组织。

氦-氖激光组采用上海产氦-氖激光治疗机(型号 LJ140-

作者单位:563003 遵义,遵义医学院附属医院理疗科