

· 综述 ·

肉毒杆菌毒素对痉挛型小儿脑瘫的治疗应用

金妍 曲凤媛

小儿脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)是指出生前到出生后 1 个月内的非进行性脑损伤所致的综合征。临床上主要为痉挛型,它占全部病人的 2/3。因此,痉挛型 CP 的治疗成为各国学者的主要研究方向。

治疗痉挛型 CP 的常用方法包括:①功能训练。目前仍为主要的治疗手段。②鞘内注射氯苯氨丁酸(baclofen)。对降低肌张力、缓解肌痉挛、减低护理难度、改善运动功能障碍和提高日常生活能力(ADL)等具有一定作用^[1,2]。但有一定的副作用,如恶心、便秘、癫痫、失眠、尿潴留、脑膜炎、感染等^[1];且国内无注射用剂型,使其在临床应用中受到一定限制。③选择性脊神经背根切断术(selective dorsal rhizotomy, SPR),它与物理治疗(PT)结合也能达到改善运动功能的目的^[3]。但有学者认为 PT + SPR 与单用 PT 训练治疗痉挛型双瘫,在改善独立运动功能方面无显著性差异^[4]。④其它方法。如各种矫形器的使用及神经松解术。

1993 年, Koman^[5] 等人首次将 A 型肉毒杆菌毒素(Botulinum Toxin A, BTXA)用于治疗小儿脑瘫并取得了一定疗效。此后,肌肉注射 BTXA 治疗痉挛型 CP 受到了国内外学者的广泛关注。

BTXA 的理化特性及作用机制

BTX 是 G⁺ 厌氧肉毒梭状芽孢杆菌在繁殖过程中产生的一种外毒素。依其毒性和抗原性不同,分为 A ~ G 七型。作为一种嗜毒神经毒素,它能选择性地作用于外周胆碱能神经末梢,抑制刺激性及自发性乙酰胆碱的量子性释放,且在神经肌肉接头处的作用最强。其可能的作用机制为:(1)高度选择性地结合于神经末梢;(2)通过受体介导的细胞吞噬作用进入靶细胞;(3)BTX 多肽链中的轻链进入细胞浆导致突触前终末端的功能障碍^[6]。七型 BTX 的分子量及结构相似,但生化及电生理研究表明其效力和在细胞内的靶物不同。例如, A 型对微终板电位发放频率的抑制重于其它型; A 型还可诱导神经肌肉接头的侧枝芽生,而 D 型则不能。对 A、E 型来说,增加的递质释放频率是同步的,但对 B、D、F 型则引起非同步释放。现已证实,各型神经毒素轻链均为锌肽链内切酶,各自裂解一种细胞内蛋白,由此影响 Ach 囊泡从胞浆至胞膜的转移^[6],从而达到降低肌张力、缓解肌痉挛的作用。其中以 A 型毒素毒力强,稳定,易于产生、提纯和精制,因而最早被用于实验研究和临床。

BTXA 的临床应用

1. 病例选择

国外有报道指出,有些痉挛型 CP 患者在肌肉注射 BTXA 后,症状不见好转,反而有加重趋势,主要是由于病人选择不恰当^[7,8]。因此正确选择注射 BTXA 的病例就显得尤为重要。有学者指出^[7],选择 BTXA 治疗的痉挛型病人最重要的标

准是要有相对局限的痉挛状态区域以及有明确的治疗目的,比如提高日常生活活动的独立性,有更佳的姿势体位及平衡能力,能较简单地维持个人卫生或缓解疼痛。有人^[8]用 BTXA 肌肉注射一名 14 岁男孩,其有明显的痉挛性强直及微小的挛缩症状,在注射治疗 2 周后,肘关节和拇指表现出显著的自主伸展活动。也有研究^[7]表明, BTXA 对于一侧肢体某局部和较小肌群(如踝内翻肌群、腕屈肌、指屈肌等)的疗效尤为显著。所以,有学者认为^[8], BTXA 注射治疗的最理想病人是有明显的屈肌痉挛,但无显著固定的挛缩。如果痉挛不明显和具有运动能力控制障碍,则 BTXA 治疗可能会无效。因此,在使用 BTXA 治疗时要恰当选择病例及靶肌,以便达到最佳治疗效果。

在文献中,进行 BTXA 注射的年龄报道各不相同。有人^[8]对 4 ~ 19 岁,平均为 9 岁的儿童进行治疗,也有人^[9]认为 2 岁的儿童也可肌肉注射 BTXA。有研究者^[10]对平均年龄为 5.51 ± 1.82 岁的儿童给予 BTXA 注射,经临床观察均具有显著治疗效果。

2. 制剂

治疗剂量以单位(U)计,1 U 是腹腔内注射致鼠急性中毒试验的 LD₅₀。目前市售有四种制剂:美国产 Botox, 100U/支(4 U/ng);英国产 Dysport, 500 U/支(40 U/ng);日本产 CS-BOT 15, 2 U/ng;我国兰州生物制品研究所生产的注射用 A 型肉毒毒素, 100U/支(25 U/ng)。据报道,1 U Botox 相当于 3 ~ 5 U Dysport^[6]。

3. 剂量及注射方法

有学者将 100 U BTXA 溶于 1 ml 生理盐水溶液中,在肌电图(EMG)指示下,精确地辨别出靶肌,向每块靶肌相应注射 2 ~ 3 处。一般认为治疗从小剂量开始,根据痉挛程度和靶肌大小来决定。应避免高于 500 U 的单剂量注射^[6]。有研究者^[5]从 1 ~ 2 U/kg 开始,在痉挛较重、畸形显著时则用 3 ~ 4 U/kg。也有人^[9]用 5 ~ 28 U/kg,给予每个病人的总剂量可达 100 ~ 400 U;若痉挛程度严重(Ashworth 评分为 4 级)或需注射一群肌肉(如内收肌群),这时须使用较高剂量。在有些患儿中,某种程度的痉挛被认为对他们运动功能的实施至关重要,对这些病人则使用较低剂量的 BTXA 以获得最理想的部分降低肌痉挛的效果^[7,10]。

4. 副作用

国内外临床实践显示肌肉注射治疗痉挛型小儿 CP,经定期随访未见明显副作用^[7,9]。但有人用单纤维 EMG 测定发现在远离注射部位的肌肉中含有相对少量的 BTX^[9]。还有学者用 BTXA 治疗 198 个痉挛型 CP 患儿,给予平均剂量为 10.5 U BTXA/kg,所注靶肌数量多者剂量可高达 12 ~ 16 U/kg,观察到产生副作用的小儿占 10.6%;这些副作用既有继发产生的,又有局部的,甚至有全身反应。其中包括局部疼痛(占 3%)、青肿(占 2%)、短暂肌无力(占 0.05%)、失禁(占 1.5%)、便秘(占 2.5%)和肺炎(占 1%);在注射 1 年中无死亡。较严重者

会产生延髓麻痹^[12]。因此建议在应用 BTXA 时,应严格掌握注射剂量,正确选择靶肌及病例,以便使副作用降至最低。

5. 临床疗效的起始及持续时间

Cosgrove 等人^[9]研究显示在肌肉注射 BTXA 后,除 1 人外,肌张力均显著降低。此反应在注射后 1 至 4 d 开始产生,于 2 周后达最高峰,6 周至 16 周治疗效果达到稳定状态;2 个月后又逐渐返回原肌张力水平。也有人^[13]认为临床疗效于 24 h 至 1 周内开始出现,首先是痉挛肌肌张力减低,畸形有改善,功能显著提高等。Sarah 等^[14]对 24 名痉挛型偏瘫患儿的骨骼肌注射 BTXA 后,分别在 3 个月和 6 个月观察疗效。结果表明,在注射 3 个月后,肌痉挛程度显著降低,关节活动度(ROM)显著增加,整体运动功能测定在 3 个月时显著升高,6 个月后仍保持增高。该研究也表明功能改善的时间要长于 BTX 药效的持续时间。关于疗效持续时间的报道各异,有人提出平均为 7.6 个月,有人提出平均 6.7 个月,总持续 8~10 个月^[13]。

6. BTXA 疗效评价

先前常用步态分析和医师评分法(PRS)来评定 BTXA 注射后的步态模式改变情况。然而,这些方法仅被用于有行走能力的患者。大多数文献报道的评价方法仅根据功能改变的情况来评定疗效,而且还通过治疗师和家长来主观评价治疗反应^[10]。目前临床上一般采用整体运动功能测定法(Gross Motor Function Measure, GMFM)来评价 BTXA 注射 CP 患儿后运动功能的改善情况。GMFM 共五大项 88 小项,其评价标准基于以下五个方面:①仰卧位和翻身;②坐;③爬行;④站立;⑤行走、跑和跳。每项有 4 个等级分,0 分表示不能完成初始动作;1 分表示能完成初始动作;2 分表示能部分地完成活动;3 分表示能完成完整的活动。计算每项得分与总分数之百分比^[10]。经临床观察,GMFM 可作为一种评价 BTXA 治疗 CP 患儿后运动功能改善的有效方法,但它对评价无行走能力的患儿的功能改善状况有一定局限性^[15]。有人^[16]认为三维步态分析法(Three-dimensional gait analysis, 3DGA)是一种更恰当的,有预见性的评价方法。他们对 49 名 CP 小儿注射 BTXA 后,分别用临床检查和三维步态分析系统进行了评定。采用的临床检查方法包括:①量角器测定静止肌肉长度和 ROM;②动态肌肉测定(Tardieu);③肌力测量(MRC 评分);④肌痉挛评定(校正 Ashworth 评分);⑤选择性运动控制法(SMC);⑥二维行走能力测定用医师评分法(PRS);⑦运动学和动力学评定(由一摄像系统来记录)。三维步态分析法主要是评定动态运动范围,其包括站立相踝背屈 50%、(Ankmst)中间摆动相踝背屈 50%(Ankmst)和站立相最大背屈(MaxDFst)以及关节力矩和力等,这些指标均在每个治疗阶段与临床测定结果相比较。结果表明,注射 BTXA 后,动态肌肉测定法(Tardieu)和静止 ROM 与矢状面上踝背屈(3DGA)变化幅度具有相关性。背屈选择性运动控制评价法(SMC)与(3DGA)步态摆动相中主动背屈具有相关性。可见,这些临床测定方法及 3DGA 均是 BTXA 评价和选择病例的最佳标准,其中 3DGA 不仅是评价小儿动态马蹄足的简单实用的方法,而且也是最有预见性的选择年龄小、顺从性差的小儿病例的一种评价手段。

7. 失效问题

近几年,BTXA 用于治疗痉挛型 CP 已取得了突破性进展。大量国内外研究表明,BTXA 能显著增加肘和拇指的最大主动

伸展;降低踝和肘关节的肌张力及减少非自主肘屈曲模式;改善手的抓握-放松能力。而且 BTXA 能增加主动及被动 ROM,其中被动活动范围与病人年龄有关,年龄越小,被动踝背屈角度越大^[9],并对改善步态,矫正功能畸形,提高 ADL 具有一定积极作用。但 BTX 的治疗作用一般只能维持几个月,此后病人会再次发生痉挛^[9]。此时,患儿可接受第二次肌肉注射。但有人报道^[17],对经 BTXA 治疗而无反应的 12 名 CP 患儿进行血清分析表明,治疗 20 个月后因血清中存在对抗 BTXA 的 IgG 抗体,继发产生了对 BTXA 无反应的现象。但也同时指出,抗体产生只是 BTX 治疗中的一个极小的干扰因素,在大多数患者中,BTXA 治疗效果仍十分令人鼓舞。对少数产生抗体的患者,可更换使用 BTXB 或 BTXF,同样会产生治疗效果^[5]。

综上所述,在正确选择病人、严格掌握技术操作的前提下进行肌肉内 BTXA 注射,可为痉挛性 CP 患儿的康复训练提供有利条件。若能在应用 BTX 的同时与康复训练相结合,将更能达到改善运动功能状态的疗效。因此,肌肉注射 BTX 对治疗或辅助治疗痉挛型小儿 CP 不失为一种安全、有效、简便的方法。

参 考 文 献

- 1 Awaad Y, Do SH, Chinarian J, et al. Intrathecal baclofen therapy for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42 (Suppl):25.
- 2 Campbell W, Grant G, McLaughlin J, et al. Continuous intrathecal baclofen infusion in child and adolescents with spasticity of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1999, 41 (Suppl):28.
- 3 McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, et al. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized clinical trials. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42 (Suppl):25.
- 4 McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ, et al. Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator-masked randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol*, 1998, 40:220-232.
- 5 梁惠英,梁立文,彭碧昌,等.肉毒杆菌毒素肌肉注射疗法在小儿脑瘫康复训练中的应用. *中华理疗杂志*, 1999, 22:208-211.
- 6 万新华,汤晓芙.肉毒毒素及其在神经科疾病的治疗应用. *中华理疗杂志*, 1996, 19:119-122.
- 7 Pierson SH, Katz DI, Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77:717-721.
- 8 Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39:185-193.
- 9 Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1994, 36:386-396.
- 10 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.
- 11 Shilt JS, Smith BP, Mooney JF 3rd, et al. Alteration of the natural history of equines foot deformity in pediatric cerebral palsy patients using serial intramuscular injections of botulinum toxin A. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(Suppl):50-51.
- 12 Boyd BBP, Graham HK. Characterizing the response and risk factor analysis of botulinum toxin A in the management of spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1999, 41 (Suppl):28-29.

- 13 梁惠英, 彭碧昌. BTA 肌肉注射辅助治疗小儿脑瘫康复训练的重要意义. 国外医学物理医学与康复医学分册, 1999, 10: 18-21.
- 14 Love S, Valentine J, Chawvel P, et al. The effect of botulinum toxin on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol, 2000, 42(Suppl): 27.
- 15 Kirschner J, Heinen F, Mall V, et al. Gross motor function measure for therapy evaluation in children treated with botulinum toxin A. Dev Med Child Neurol, 1998, 40(Suppl): 28.
- 16 Boyd R, Pliatsios V, Graham HK. Use of objective clinical measures in predicting response to butulinum toxin A in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 1998, 40(Suppl): 28.
- 17 Herrmann J, Mall V, Bigalke H, et al. Neutralizing antibodies and secondary non-response in treatment of cerebral palsy with botulinum neurotoxin A. Dev Med Child Neurol, 2000, 42(Suppl): 51.

(收稿日期: 2001-10-09)

(本文编辑: 郭铁成)

· 短篇报道 ·

超短波并不同物理因子治疗网球肘疗效观察

曹建平 朱美兰

网球肘患者 130 例: 男 60 例, 女 70 例; 肘关节 134 个: 右侧 80 个, 左侧 54 个; 年龄 39~50 岁, 平均 49.5 岁。随机分为半导体激光组(简称激光组)45 例: 病程 < 2 个月 22 例, ≥ 2 个月 23 例; 超声波组 45 例: 病程 < 2 个月 22 例, ≥ 2 个月 23 例; 音频组 44 例: 病程 < 2 个月 22 例, ≥ 2 个月 22 例。

3 组患者均先接受超短波治疗。采用上海产 80 型超短波治疗机, 输出功率 250 W, 频率 40.68 MHz, 圆形电极 φ 5 cm, 单极法, 间隙 1~2 cm, 温热量, 每日 1 次, 每次 20 min。激光组采用上海曼迪森公司 MDC-500 型半导体激光治疗机, 激光工作物质为镓铝砷, 波长 810 nm, 功率 0~500 mW 连续可调, 光斑 φ 5 mm。根据局限性痛点作接触照射 15~20 min, 亦可在痛点周围加照, 每点 5 min, 输出功率 450 mW 以上, 每日 1 次。音频组采用北京翔云 K85 电脑中频治疗仪, 选择处方 27 号(中频 2KC, 断续比: 连续), 双圆形电极 φ 4 cm, 痛点对置法, 输出量以可耐受为准, 时间 20 min, 每日 1 次。超声组采用日本伊藤

US-700 超声治疗仪, 功率 65 W, 选择 L 探头, 频率 3 MHz, 连续波, 于痛点处涂敷足量耦合剂, 探头压紧皮肤, 作缓慢小圆心移动, 功率 1 W/cm², 时间 10 min, 每日 1 次。3 组病例均以 10 次为 1 疗程, 治疗次数最短的为 10 次, 最长 30 次, 平均 20 次。

疗效标准以下列 3 项为指标: ①肘关节活动度(包括旋前、旋后); ②患者疼痛改善情况; ③患者握力, 握力指数正常(> 50%)。治愈: 肘关节活动正常, 疼痛消失, 握力指数 > 50%; 显效: 肘关节活动度基本正常, 疼痛明显好转, 握力指数 > 40%; 好转: 治疗后上述指标有进步; 无效: 治疗前后无明显变化。

134 个网球肘不同病程、不同方法治疗结果见表 1。经 Ridit 分析, 病程在 2 个月以内者各组比较差异有显著性($\chi^2 = 7.96, P < 0.057$), 病程在 2 个月以上者各组比较差异有显著性($\chi^2 = 42.14, P < 0.01$)。由此可见, 网球肘病程短者治疗效果依次为半导体激光、音频电疗、超声波治疗。而对于病程长者则依次为超声波治疗、音频疗法、半导体激光。

表 1 网球肘患者不同病程度不同方法治疗结果

组 别	病程 2 个月以内					病程 2 个月以上				
	治愈(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)	有效率	R 值	治愈(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)
半导体激光组	8	8	4	2	90.0%	0.3880	3	5	7	8
超声波组	2	5	7	8	43.0%	0.6360	8	8	3	4
音频组	6	7	5	4	77.8%	0.4700	5	8	5	4

讨论 网球肘又名肱骨外上髁炎, 是肱骨外上髁部伸肌总肌腱处的慢性损伤性肌筋膜炎, 常因劳损引起。近有学者认为: 一部分顽固性网球肘患者其病因可能主要是在颈部神经根卡压^[1]。由于疼痛、握物无力、手臂活动度受限而影响患者的生活起居及工作。临床上治疗手段很多, 但症状常迁延不愈。对此病常规先行超短波治疗, 因其具有温热止痛的效应及改善血液循环、消除致病化学介质、减轻组织张力、松弛痉挛组织的作用。被称为“光封闭”的半导体激光局部镇痛效果突出, 近年来已有大量报道。因其波长 810 nm 正处人体组织学的光学窗口(700~1300 nm), 穿透力强, 垂直入射可直接作用人体深部组织和有效穴位, 达到消炎、止痛并减轻局部水肿的作用, 尤其疼痛早期止痛效果明显, 故对网球肘痛点局限病程不长的患者效

果更佳。超声波的机械振荡作用使组织细胞产生容积、运动的变化, 从而在人体组织内形成了微细按摩作用^[2], 加之超声热作用对肌肉、肌腱起到软化作用, 因此对病程较长引起变性、钙化、骨膜增厚等的患者有更明显疗效。音频电疗能使局部皮肤痛阈明显提高, 具有良好的镇痛作用, 并能消炎、消肿、松懈粘连, 是临床常用手段之一。临床经验提示, 根据网球肘病程长短选择最佳治疗方式尤其重要。

参 考 文 献

- 1 陈德松, 主编. 周围神经卡压性疾病. 上海: 上海医科大学出版社, 1999. 3.
- 2 郭万学, 主编. 理疗学. 北京: 人民卫生出版社, 1984. 255-257.

(收稿日期: 2001-12-04)

(本文编辑: 刘雅丽)