

A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫用药剂量分析

刘建军, 纪树荣, 胡莹媛, 李燕春, 吴卫红, 陆华宝, 张雁

[摘要] 目的 探讨 A 型肉毒毒素(BTX-A)阻滞术缓解脑瘫患儿痉挛的最佳用药剂量。方法 对 61 例痉挛型脑瘫患儿(年龄 27~144 个月)采用 BTX-A 阻滞术治疗,按 BTX-A 剂量系数将患儿分为 A、B、C、D、E 5 组,根据 Ashworth 评分和体重每次用量为 30~160 IU,平均(69.0±32.4)IU。结果 55 人次接受 BTX-A 阻滞术治疗后肌张力有所下降,功能有所提高,有效率为 90.16%,疗效持续时间 8~32 周,平均(17.56±8.30)周。C 组(2≤剂量系数<3)的疗效持续时间最长。结论 最佳的小腿三头肌的 BTX-A 用药剂量计算公式为:剂量(IU)=(修改的 Ashworth 评分+2.5)×体重(kg)。

[关键词] 脑性瘫痪;痉挛;A 型肉毒毒素;剂量;神经阻滞

Optimal Dose of Botulinum Toxin A in Treatment of Spastic Cerebral Palsy LIU Jian-jun, JI Shu-rong, HU Ying-yuan, et al. The Faculty of Rehabilitation, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100068, China

Abstract: **Objective** To investigate the optimal dose of botulinum toxin A (BTX-A) block to relax spasticity in cerebral palsy. **Methods** 61 children (27~144 months old) with spastic cerebral palsy were treated by BTX-A block and divided into A, B, C, D and E groups according to the dose coefficient. The dose of BTX-A block was 30~160 IU (average 69.0±32.4 IU) according to the weight and the score of Modified Ashworth Scale. **Results** 55 BTX-A blocks were successful. The muscles tone turned below and the function were improved. The effective rate was 90.16%. The effective time ranged from 8 weeks to 32 weeks, average 17.56±8.30 weeks. The effective time of the group C (2≤dose-coefficient<3) was the longest in the five groups. **Conclusion** The optimal dose of BTX-A block in triceps surae should be counted as follow: dose(IU)=(score of Modified Ashworth Scale+2.5)×weight(kg).

Key words: cerebral palsy; spasticity; botulinum toxin A (BTX-A); dose; nerve block

[中图分类号] R742.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2006)10-0831-02

[本文著录格式] 刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫用药剂量分析[J]. 中国康复理论与实践,2006,12(10):831-832.

痉挛型脑瘫是脑瘫的常见类型,约占 60%~70%^[1]。痉挛不仅阻碍儿童正常运动的发育,还可以引起挛缩、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的重要课题。

目前,缓解痉挛的手段有康复训练中的缓解痉挛手法、口服肌松弛剂、神经阻滞术、鞘内注射巴氯酚、手术等方法,其中神经阻滞术较受青睐。用于神经阻滞的药物以 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)最为流行,因其具有解痉见效快、选择性强、副作用小等优点。但 BTX-A 的最佳应用剂量一直未得到确定,国外的 BTX-A 推荐剂量也只是一个范围。本研究旨在探讨 BTX-A 的疗效和剂量,寻找计算 BTX-A 最佳剂量的方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2000 年 6 月~2005 年 10 月我院收治的痉挛型脑瘫患儿 61 例,其中男性 48 例,女性 13 例,年龄 27~144 个月,平均(58.8±24.2)个月;双瘫 43 例,偏瘫 8 例,四肢瘫 2 例,单肢瘫 2 例,其他型别 6 例。脑瘫的诊断及临床分型依据第一届全国小儿脑瘫座谈会制定的标准^[2]。

1.2 药物和用品 BTX-A 为兰州生物制品研究所生产的干粉制剂,每支含 BTX-A 100 IU,-5℃~-20℃避光保存,使用前用生理盐水稀释为 50 IU/ml 浓度的溶液,立即使用。

用品:一次性神经阻滞绝缘注射针(日本产)、导电膏、表面电极、导线。刺激器选用上海华谊电子仪器厂生产的 G6805-2 A 型治疗仪,采用连续波,脉冲频率 2.667~83.333 Hz,电流

强度 0~6 mA,电压 6 V。

1.3 方法

1.3.1 定位 根据解剖位置确定所选肌肉在体表的投影区,把刺激器的阴极用胶布固定于对侧拮抗肌体表。将脉冲频率设定为 3~5 Hz,暂将电流强度设定为 3 mA;再用阳极在投影区附近反复寻找,并不断调节电流强度,直至找到用最小刺激电流能引起相应肌肉最大收缩的位置,即为阻滞点,用龙胆紫做标记。

1.3.2 阻滞 将刺激器的电流强度调至 0.5 mA,脉冲频率不变。常规消毒皮肤,将绝缘注射针与电刺激器的阴极相连,从标记点刺入皮下组织,调节进针的深度,同时调节电流强度,当用最小电流能引起肌肉最大收缩时,即可注入药物。

1.3.3 阻滞点与药物剂量 为保持研究的齐同性,选择的肌肉均为小腿三头肌(腓肠肌、比目鱼肌)。根据肌肉痉挛的程度(肌张力)和患儿的体重确定注射的剂量。修改的 Ashworth 评分为 1、1+ 级的肌肉, BTX-A 总用量按 2~4 IU/kg 体重计算;评分为 2、3 级的肌肉, BTX-A 总用量按 4~6 IU/kg 体重计算。注射点数量为 4~10 个。每次注射的 BTX-A 剂量约 30~160 IU,平均(69.0±32.4)IU/次。

根据剂量系数将 61 例患儿分为 5 组:①A 组:30 例,系数<1;②B 组:10 例,1≤系数<2;③C 组:8 例,2≤系数<3;④D 组:6 例,3≤系数<4;⑤E 组:7 例,系数≥4。系数=剂量(IU)/体重(kg)-修改的 Ashworth 评分。

1.4 疗效评定 在阻滞术前,评价所阻滞肌肉的肌张力和运动功能情况。痉挛的评定采用修改的 Ashworth 评分法^[3],评定为 1 级、1+ 级、2 级、3 级的肌肉,分别记 1 分、1.5 分、2 分、3 分;运动功能评定采用医师评定量表(Physician Rating Scale, PRS)。在阻滞术后的第 1 周内,每天评价所阻滞肌肉的肌张力

作者单位:1. 首都医科大学康复医学院,北京市 100068;2. 北京博爱医院,北京市 100068。作者简介:刘建军(1969-),男,北京市人,博士研究生,主要研究方向:儿童脑瘫、脑外伤、脑炎后遗症的康复治疗。

和运动功能情况,此后 10 d 内,每天固定时间继续评价,并做记录。10 d 后每周观察记录 1 次。

疗效持续时间的终止以修改的 Ashworth 评分恢复到术前水平为准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件对疗效进行治疗前后配对 *t* 检验,正态性检验采用 One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test 方法。

2 结果

2.1 疗效 61 例患儿的平均 Ashworth 评分阻滞术前为(2.16 ± 0.58)分,阻滞术后为(1.16 ± 0.39)分,痉挛程度明显下降(*P* < 0.01);PRS 评分阻滞术前为(6.35 ± 2.14)分,阻滞术后为(9.26 ± 2.39)分,下肢运动功能明显提高(*P* < 0.01)。

2.2 疗效持续时间 61 例患儿的起效时间为注射 BTX-A 后 12 h ~ 8 d,平均(3.87 ± 1.92) d;疗效持续时间为 8 ~ 32 周,平均(17.56 ± 8.30)周。

2.3 显著性检验 5 组患儿的疗效持续时间和正态性检验显示,数据符合正态分布,C 组的疗效持续时间最长(见表 1)。

表 1 5 组患儿的疗效持续时间和正态性检验

| 组别 | 疗效持续时间(周) | 正态性检验(<i>P</i> 值) |
|-----|---------------|--------------------|
| A 组 | 13.13 ± 7.33 | 0.113 |
| B 组 | 16.80 ± 3.58 | 0.892 |
| C 组 | 24.25 ± 4.86 | 0.420 |
| D 组 | 26.33 ± 3.20 | 0.844 |
| E 组 | 24.14 ± 12.16 | 0.611 |

用方差分析方法对 5 组数据进行的显著性检验显示,5 组数据之间有非常高度显著性差异(*F* = 8.638, *P* < 0.001)。用 LSD 方法对 5 组数据进行两两比较,A 组与 C、D、E 三组之间,及 B 组与 C、D、E 三组之间有显著性差异;而 A 组与 B 组之间,及 C、D、E 三组之间无显著性差异(见表 2)。

表 2 5 组患儿疗效持续时间的两两比较

| 分组 | | 平均差 | 标准误 | <i>P</i> | 95 %CI | |
|-----|-----|----------|---------|--------------------|----------|---------|
| (I) | (J) | (I - J) | | | 下限 | 上限 |
| A | B | -1.9667 | 2.50982 | 0.437 | -6.9944 | 3.0611 |
| | C | -10.7167 | 2.73501 | 0.000 ^c | -16.1956 | -5.2378 |
| | D | -9.8000 | 3.07389 | 0.002 ^b | -15.9577 | -3.6423 |
| | E | -11.6095 | 2.88512 | 0.000 ^c | -17.3891 | -5.8299 |
| B | A | 1.9667 | 2.50982 | 0.437 | -3.0611 | 6.9944 |
| | C | -8.7500 | 3.26035 | 0.010 ^b | -15.2813 | -2.2187 |
| | D | -7.8333 | 3.54942 | 0.031 ^a | -14.9437 | -0.7230 |
| | E | -9.6429 | 3.38762 | 0.006 ^b | -16.4283 | -2.8574 |
| C | A | 10.7167 | 2.73501 | 0.000 ^c | 5.2378 | 16.1956 |
| | B | 8.7500 | 3.26035 | 0.010 ^b | 2.2187 | 15.2813 |
| | D | 0.9167 | 3.71207 | 0.806 | -6.5195 | 8.3528 |
| | E | -0.8929 | 3.55733 | 0.803 | -8.0190 | 6.2333 |
| D | A | 9.8000 | 3.07389 | 0.002 ^b | 3.6423 | 15.9577 |
| | B | 7.8333 | 3.54942 | 0.031 ^a | 0.7230 | 14.9437 |
| | C | -0.9167 | 3.71207 | 0.806 | -8.3528 | 6.5195 |
| | E | -11.8095 | 3.82402 | 0.638 | -9.4700 | 5.8509 |
| E | A | -11.6095 | 2.88512 | 0.000 ^c | 5.8299 | 17.3891 |
| | B | 9.6429 | 3.38762 | 0.006 ^b | 2.8574 | 16.4283 |
| | C | 0.8929 | 3.55733 | 0.803 | -6.2333 | 8.0190 |
| | D | 1.8095 | 3.82402 | 0.638 | -5.8509 | 9.4700 |

注:因变量:周;a. *P* < 0.05;b. *P* < 0.01;c. *P* < 0.001。

3 讨论

痉挛的机制比较复杂,一般认为是由于中枢神经系统损伤后,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。痉挛是造成脑瘫患儿运动发育迟缓、运动姿势异常的重要因素。但脑瘫所致的痉挛并不是所有的肌肉都肌张力增高,往往是部分肌肉的张力增高,而其他肌肉的张力并不高^[4]。以小腿为例,大多数患儿小腿三头肌张力过

高,但胫前肌并无痉挛,所以造成尖足的异常姿势,一旦缓解小腿三头肌痉挛,即可纠正尖足。

肉毒毒素(botulinum toxin, BTX)是梭状芽胞杆菌属肉毒杆菌在厌氧环境中产生的一种极强烈的外毒素,根据毒素抗原性的不同,可分为 A、B、C1、C2、D、E、F、G 八种类型。由于 BTX-A 易于结晶成标准状态,使用时可用生理盐水稀释成 50 IU/ml 的溶液,因而人们对其研究较多。BTX-A 由 1 条单一的多肽链组成,通过注射部位的蛋白水解过程而激活,裂解为两个不同的片段,重链分子量 100000,轻链分子量 50000。重链羧基端先与胆碱能神经末梢的突触前受体结合,其氨基端为通道形成区域,而后轻链移位于细胞内,通过酶效应抑制乙酰胆碱囊泡的量子性释放,使肌肉收缩力减弱,从而降低肌张力^[5]。

BTX-A 缓解痉挛的作用不是永久的,神经末梢可通过出芽作用,形成对肌肉的再支配,BTX-A 的缓解作用因此消失。所以,BTX-A 阻滞术的疗效持续时间,取决于神经末梢侧枝出芽的时间和 BTX-A 对神经末梢的阻滞程度,与剂量有密切关系。但这种关系不是线性的^[6]。

BTX-A 阻滞术的疗效持续时间为 5 个月左右,为患儿在解除痉挛的基础上进行康复训练提供了时间。患儿可以在痉挛缓解的基础上进行康复训练,明显改善运动功能和日常生活能力^[7],学习正确的运动姿势和正确的动作,在大脑中形成正确的运动模式,大运动得到发育^[8]。这样,即使 5 个月后 BTX-A 的疗效消失了,患儿也已经掌握了正确的运动模式,运动能力不会倒退。

在 BTX-A 的临床应用中,剂量的确定非常重要。本研究结果显示,C 组的疗效持续时间最长,因此,剂量系数应为 2.5,最佳的小腿三头肌的 BTX-A 剂量计算公式应为:剂量(IU) = (修改的 Ashworth 评分 + 2.5) × 体重(kg)。如果 BTX-A 剂量偏小,疗效持续时间较短,如果 BTX-A 偏大,疗效持续时间并不会等比例延长,反而造成浪费,并且副作用发生的几率增加^[9]。因此,本研究提出的计算公式对 BTX-A 的临床应用有一定价值。

值得注意的是,BTX-A 的疗效持续时间是一定的,数月后修改的 Ashworth 评分又回到术前的水平,但 PRS 评分并没有退步到术前的水平。本研究提出的 BTX-A 剂量计算公式是由小腿三头肌痉挛缓解而得出的,不适用于其他肌肉,所以,BTX-A 阻滞术在脑瘫痉挛领域的应用,有待进一步规范。

[参考文献]

[1]李树春. 小儿脑性瘫痪[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2000:4.
[2]林庆. 小儿脑瘫的定义、诊断条件和分型[J]. 中华儿科杂志,1989,27(3):162.
[3]中华人民共和国卫生部医政司主编. 中国康复医学诊疗规范[M]. 北京:华夏出版社,1998:59.
[4]卓大宏. 中国康复医学[M]. 北京:华夏出版社,1990:707.
[5]刘建军,纪树荣. A 型肉毒毒素治疗痉挛的临床应用[J]. 中国康复理论与实践,2001,7(3):131-132.
[6]Polak F, Morton R, Ward C, et al. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2002,44(8):551-555.
[7]许连香,刘朝华,周谊霞,等. 肉毒毒素 A 注射配合康复训练治疗痉挛型脑瘫[J]. 中国康复,2004,19(5):301.
[8]刘建军,纪树荣,胡莹媛,等. A 型肉毒毒素治疗痉挛型脑瘫的疗效分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2004,26(1):49-50.
[9]Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity[J]. Dev Med Child Neurol,2001,43(4):234-238.

(收稿日期:2006-06-19)