

体外冲击波联合肉毒毒素治疗对痉挛型脑瘫运动功能和身体活动的影响

杨雪,刘青,曹建国,负国俊,王玉娟,王景刚,陈土容

【摘要】 目的:探讨体外冲击波(ESW)联合肉毒毒素(BoNT-A)治疗对痉挛型脑瘫下肢运动功能和身体活动的影响。方法:将60例2~10岁痉挛型脑瘫儿童随机分为对照组和治疗组各30例,2组均接受患侧小腿三头肌BoNT-A注射及常规康复治疗,治疗组在BoNT-A注射24h后给予低能量ESW治疗。治疗前后对2组患儿的改良Ashworth分级(MAS)、粗大运动功能评分(GMFM)D区和E区、身体活动水平进行评估。结果:治疗后,2组患儿MAS评分降低、GMFM D区和E区评分均较治疗前明显增加($P<0.05$),治疗组MAS降低和D区评分增加较对照组显著($P<0.05$)。治疗后,2组患儿的静坐时间百分比减少、轻强度身体活动时间百分比增加($P<0.05$),且治疗组改善幅度较对照组显著($P<0.05$)。结论:ESW联合BoNT-A治疗是改善痉挛型脑瘫肌痉挛、站立功能及身体活动的有效方法,比单独BoNT-A治疗效果更佳。

【关键词】 脑性瘫痪;痉挛;身体活动;体外冲击波;肉毒毒素

【中图分类号】 R49;R742.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2019.07.001

Effects of extracorporeal shock wave therapy combined with botulinum toxin type A on motor function and physical activity in children with spastic cerebral palsy Yang Xue, Liu Qing, Cao Jianguo, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of extracorporeal shock wave (ESW) therapy combined with botulinum neurotoxin A (BoNT-A) on motor function and physical activity in children with spastic cerebral palsy. **Methods:** Sixty children with spastic cerebral palsy (2-10 years old) were randomized into control group and treatment group. Participants in both groups received BoNT-A injection into triceps surae muscle of the affected limbs and regular rehabilitation therapy simultaneously. Additionally, the treatment group received ESW therapy 24 h after BoNT-A injection. Modified Ashworth Scale (MAS), Gross Motor Function Measure (GMFM) and physical activity were assessed before and 3 months after treatment. **Results:** The scores of MAS decreased, and scores of GMFM at D and E regions increased in both groups after treatment (all $P<0.05$). These changes of MAS and GMFM D scores were more significant in treatment group than in control group ($P<0.05$). Both groups spent less percentage of time in sedentary behavior and more percentage of time in light activity after treatment (all $P<0.05$), and these changes were more significant in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared to BoNT-A injection alone, its combination with ESW therapy can release muscle spasm, improve gross motor function and physical activity level more effectively in children with spastic cerebral palsy.

【Key words】 cerebral palsy; spasticity; physical activity; extracorporeal shock wave; botulinum toxin

脑性瘫痪(Cerebral Palsy, CP),简称脑瘫,是儿童常见的致残疾病,其中痉挛型脑瘫的发病率最高,约占70%~80%^[1]。如何更好地缓解肌肉痉挛、降低肌张力一直是痉挛型脑瘫儿童康复治疗的重点和难点。

A型肉毒毒素(Botulinum neurotoxin A, BoNT-A)和体外冲击波(Extracorporeal shock wave, ESW)单独应用于痉挛型脑瘫已被证实有较好疗效^[2-4],二者联合应用效果如何尚不明确。身体活动(Physical Activity, PA)是活动与参与评估的一个重要方法。本研究的目的是探讨ESW联合BoNT-A对痉挛型脑瘫下肢运动功能和身体活动的影响,为二者联合治疗的有效性提供临床依据。

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2016415)

作者单位:深圳市儿童医院康复科,广东 深圳 518038

作者简介:杨雪(1984-),女,主治医师,主要从事儿童康复方面的研究。

通讯作者:曹建国,caojgsz@126.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 2 月~2018 年 2 月在本院治疗的 2~10 岁痉挛型脑瘫儿童 60 例。入选标准:痉挛型脑瘫诊断符合其诊断标准^[5];双下肢痉挛以小腿三头肌为主,一侧或双侧小腿三头肌改良 Ashworth 分级(Modified Ashworth Scale, MAS)评分 $\geq 1^+$ 级;所有患儿均符合 BoNT-A 和 ESW 治疗的适应症,近 12 个月内均未接受过 BoNT-A 注射和/或 ESW 治疗、未做过缓解肌张力的手术或口服解痉药物;无注意缺陷多动障碍/多动症,近 6 个月无外伤、感染等影响身体活动的病史。排除标准:踝关节出现明显挛缩,髂腰肌、腓绳肌、内收肌痉挛明显且 MAS 评分 ≥ 2 级;不能按要求完成所有治疗;不能按要求佩戴加速度计步器,或计步器采集的数据与活动日志严重不符。本研究遵守赫尔辛基宣言,并通过本院医学伦理委员会批准,所有参与者家长均同意参与研究并签署知情同意书。采用随机数字表法将患儿随机分为对照组和治疗组各 30 例,对照组有 1 例患儿不能按要求完成计步器的佩戴,治疗组有 1 例患儿计步器的数据与活动日志不符,最终 2 组各入组 29 例。2 组患儿的性别、年龄、分型、加速度计步器佩戴时间和天数差异均无统计学意义,具有可比性,见表 1。其中对照组有 23 例、治疗组有 24 例患儿合并其它肌群痉挛。

1.2 方法 对照组给予单纯 BoNT-A 治疗,在小腿三头肌 BoNT-A 注射后只进行常规康复治疗。治疗组给予 ESW 联合 BoNT-A 治疗,在小腿三头肌 BoNT-A 注射 24h 后再给予 ESW 治疗,同时进行相同的常规康复治疗。常规康复治疗每天 1 次,每周 5d,具体包括:运动治疗 45min/d、推拿治疗 30min/d、作业治疗 30min/d、小腿三头肌低频脉冲电治疗 20min/d、蜡疗 30min/d。①BoNT-A 治疗:选用美国 Allergan 公司生产的 BoNT-A(保妥适, Botox),每支 100IU,反向牵拉手法定位对 2 组患儿小腿三头肌进行注射,痉挛型偏瘫患儿注射患侧,痉挛型双瘫患儿若双侧小腿三头肌 MAS 评分均 $\geq 1^+$ 级,则双侧均接受注射。注射总剂量为 10~15 IU/kg,根据肌肉痉挛程度确定每个肌群 BoNT-A 的剂量,腓肠肌内外侧、比目鱼肌各取 2~3 个注射点。②ESW 治疗:采用瑞士

EMS 放射状体外冲击波治疗仪,1 次/d,连续 5d,治疗参数选择:能流密度为 0.15 mJ/mm²,频率 8~10Hz,每组肌群均给予 2000 次的刺激。操作时治疗探头在以患儿小腿三头肌的肌腹为圆心,2.5cm 为半径的圆范围内做移动。

1.3 评定标准 治疗前及 BoNT-A 治疗后 3 个月分别对 2 组患儿肌痉挛程度、运动功能和身体活动水平进行评估,并观察有无注射部位疼痛、肌肉无力、步态障碍等不良反应发生。①采用修订的 Ashworth 痉挛量表(Modified Ashworth Scale, MAS)评估小腿三头肌痉挛程度:将 MAS 评级转化为评分,0 级为 0 分,1 级为 1 分,1⁺级为 1.5 分,2 级为 2 分,3 级为 3 分,4 级为 4 分,分级越高痉挛程度越重。②采用粗大运动功能评分(Gross Motor Function Measure, GMFM) D 区和 E 区评分评估下肢运动功能。③身体活动水平评估:采用 RT3 加速度计步器(Stayhealthy Inc, Monrovia, California)评估脑瘫儿童的身体活动水平,该计步器已被证实可用于脑瘫儿童,具有较好的信度和效度^[6-7]。它体积小,佩戴于右髌部,除睡觉、洗澡和游泳外全天佩戴,每位脑瘫儿童需佩戴加速度计步器连续 7d,同时父母在活动日志上记录每次佩戴和摘下计步器的时间。若计步器采集的数据与活动日志严重不符,该数据不能被采用。治疗前后进行身体活动评估时,患儿的生活环境和主要照顾者应相同。通过计步器自带的软件读取主体芯片数据,可得到以下实验数据:静坐时间及静坐时间百分比、不同强度身体活动(physical activity, PA)(轻、中、高)时间百分比、持续中高强度身体活动(moderate-to-vigorous physical activity, MVPA)时间及百分比,其中持续 MVPA 指每次中高强度身体活动 ≥ 10 min。由于每位脑瘫儿童的佩戴时间不同,本研究采用时间百分比进行比较。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 K-S 法进行正态性检验。经检验,所有数据均符合正态分布,组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患儿 MAS 评分、GMFM D 区和 E

表 1 2 组患儿治疗前一般资料比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		分型(例)		GMFCS 分级(例)			佩戴时间(min, $\bar{x} \pm s$)		佩戴天数(d, $\bar{x} \pm s$)	
			男	女	偏瘫	双瘫	I 级	II 级	III 级	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	4.48 \pm 1.43	16	13	12	17	9	18	2	4827.67 \pm 956.63	4916.29 \pm 891.42	6.62 \pm 0.90	6.55 \pm 0.87
治疗组	29	4.88 \pm 1.72	18	11	10	19	11	14	4	4483.31 \pm 1121.96	4421.10 \pm 1061.01	6.72 \pm 0.96	6.48 \pm 0.99

注:GMFCS 为粗大运动功能分级系统(Gross Motor Function Classification System)

区评分比较 治疗前 2 组患儿小腿三头肌 MAS 评分、GMFMD 区和 E 区评分无统计学差异。治疗后, 2 组患儿小腿三头肌 MAS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), GMFMD 区和 E 区评分均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 治疗组 MAS 评分降低及 GMFMD 区评分增加较对照组显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患儿治疗前后 MAS、GMFMD 区和 E 区评分比较

组别	n	时间	MAS	GMFMD 区	GMFME 区
对照组	29	治疗前	2.28±0.79	23.17±12.87	31.86±23.17
		治疗后	1.47±0.57 ^a	26.41±12.18 ^a	35.48±22.96 ^a
治疗组	29	治疗前	2.29±0.74	25.03±11.56	32.38±19.48
		治疗后	1.09±0.19 ^{ab}	30.62±10.10 ^{ab}	38.52±19.10 ^a

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 治疗前后 2 组患儿身体活动水平的比较 治疗前, 2 组患儿的静坐时间百分比、不同强度 PA(轻、中、高)及持续 MVPA 时间百分比均无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患儿的静坐时间百分比比较治疗前明显减少 ($P < 0.05$), 轻强度 PA 时间百分比增加 ($P < 0.05$), 且治疗组的变化大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前后 2 组患儿中、高强度 PA 及持续 MVPA 时间百分比组间及组内比较均无统计学差异。见表 3。

2 组患儿治疗后均无注射部位疼痛、肌肉无力、步态障碍等不良反应发生。

3 讨论

脑瘫是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群, 80% 的脑瘫以痉挛为核心症状^[5]。BoNT-A 治疗脑瘫肌痉挛已得到国内专家共识^[8]; 目前有强有力的证据表明 BoNT-A 可缓解脑瘫的下肢痉挛, 疗效评估至少应选择一项身体结构和功能方面及活动能力和参与功能的评估, 且 BoNT-A 注射后的联合治疗十分重要。已有研究表明, ESW 可降低痉挛型脑瘫小腿三头肌的 MAS 评分及踝关节活动度^[3,9], 改善患儿的蹲伏步态^[10]。本研究探讨 ESW 联合 BoNT-A 治疗对痉挛型脑瘫的疗效, 选择 MAS、GMFMD 区和 E 区评分(身体结构和功能方面), 及身体活动(活动与参与方面)作为疗效评估指标。

研究结果表明; 在身体结构和功能方面, 单独 BoNT-A 治疗和 ESW 联合 BoNT-A 治疗均可缓解痉挛型脑瘫儿童小腿三头肌痉挛, 改善站立、行走及跑跳功能, 二者联合治疗缓解肌痉挛及改善立位功能的作用优于单独 BoNT-A 治疗。国外也有研究发现二者联合治疗缓解肌痉挛的效果优于单一治疗^[11]。在活动与参与方面, 单独 BoNT-A 治疗和 ESW 联合 BoNT-A 治疗均可减少痉挛型脑瘫儿童的静坐时间、增加轻强度身体活动, 从而改善总体身体活动水平, 且 ESW 联合 BoNT-A 治疗的效果更佳。

BoNT-A 通过阻断突触间隙乙酰胆碱的释放引起肌肉松弛性麻痹^[12], 但其疗效是暂时的。约 90d 后神经末梢新发芽生神经功能完全恢复, 通过对肌肉的再支配使 BoNT-A 疗效消失^[13]。ESW 为一种高能机械波, 有空化作用、机械作用和热效应, 其机械作用能够改善机体组织间的微循环和高密度组织的裂解, 使肌张力降低, 并松解发生粘连的软组织和结缔组织^[14]。BoNT-A 和 ESW 联合效果更好, 可能是因为两者有协同作用, 更好地降低下肢肌张力, 从而改善关节活动度和步态^[11], 改善立位平衡功能^[15]。

身体活动是反映活动与参与功能的重要指标。脑瘫儿童的运动障碍和活动受限, 导致其身体活动明显不足, 从而增加其罹患心血管疾病及代谢性疾病的风险^[16-17]。脑瘫儿童身体活动不足主要体现在静坐时间增多和中高强度身体活动减少^[18-19]。其身体活动水平与运动功能呈正相关, 运动功能越好, 参与身体活动越好。GMFCS 分级 I-II 级脑瘫儿童的身体活动优于 III-V 级, 且 III 级以后的身体活动显著降低^[20]。我们推测, ESW 联合 BoNT-A 治疗正是通过改善痉挛型脑瘫儿童的运动功能而改善其身体活动的。二者联合治疗对 GMFME 区功能的改善较单独 BoNT-A 治疗无明显优势, 治疗后 2 组患儿中、高强度身体活动及持续 MVPA 较治疗前均无显著改善, 可能是因为从事跑、跳等中高强度身体活动对脑瘫儿童的运动功能要求较高, 难度较大, ESW 和 BoNT-A 治疗难以在短期内提高脑瘫患儿从事中高强度和强度运动的能力, 其对脑瘫儿童运动功能和身体活动的长期影响尚需进

表 3 2 组患儿治疗前后身体活动水平的比较

组别	n	时间	静坐时间 百分比(%)	轻强度 PA 时间百分比(%)	中强度 PA 时间百分比(%)	高强度 PA 时间百分比(%)	持续 MVPA 时间百分比(%)
对照组	29	治疗前	66.20±7.05	25.19±6.10	4.22±1.89	4.38±4.61	8.61±4.90
		治疗后	62.58±6.63 ^a	29.09±5.92 ^a	4.39±1.98	3.95±4.32	8.34±5.01
治疗组	29	治疗前	64.75±9.04	27.24±6.68	5.24±2.14	2.77±1.49	8.01±3.44
		治疗后	58.39±7.38 ^{ab}	33.35±5.26 ^{ab}	5.38±2.14	2.88±1.49	8.26±3.40

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

一步评估。在安全性方面,2组患儿治疗过程中均未观察到肌肉无力、步态障碍等不良反应发生,说明BoNT-A和ESW治疗的安全性较好。

儿童身体活动影响因素较多,照顾者从事身体活动的积极性、性别、年龄均可对身体活动造成影响,甚至周末较工作日的身体活动要多^[21]。因此,本研究中加速度计步器的佩戴时间为连续7d,需包括5个工作日和2个休息日,治疗前后佩戴时脑瘫儿童的生活环境和主要照顾者相同,以尽量减少环境对实验结果的影响。加速度计步器是首选的定量评估身体活动的工具^[22],但也存在其局限性:游泳的时候不能佩戴,可能影响中高强度身体活动的记录;因其佩戴在右髌部,髌部保持不动的上肢活动可能被误记为静坐时间。另外,本研究观察的是ESW联合BoNT-A治疗后3个月的短期疗程,其长期疗效如何尚需进一步探讨。

综上所述,ESW联合BoNT-A治疗可缓解痉挛型脑瘫儿童下肢痉挛,改善站立功能,减少静坐时间、增加轻强度身体活动,比单独BoNT-A治疗效果更佳。但二者协同作用的机制尚不明确,其远期疗效也有待评估,仍需进一步探讨研究。

【参考文献】

- [1] Yeargin-Allsopp M. Distribution of motor types in cerebral palsy: How do registry data compare[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(3):199-200.
- [2] Fonseca PR, Calhes Franco de Moura R, Galli M, et al. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: Systematic review [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(5):757-765.
- [3] 贡国俊, 刘青, 杨雪, 等. 体外冲击波治疗脑瘫肌痉挛的疗效观察[J]. *中国康复*, 2015, 30(3):198-200.
- [4] Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. [efficacy and safety of botulinum toxin type a (incobotulinumtoxina) in the treatment of patients with cerebral palsy] [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, 117(11):37-44.
- [5] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015):第一部分 [J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(07):747-754.
- [6] Mitchell LE, Ziviani J, Boyd RN. Variability in measuring physical activity in children with cerebral palsy [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47(1):194-200.
- [7] Welk GJ, Schaben JA, Morrow JR. Reliability of accelerometry-based activity monitors: A generalizability study [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, 36(9):1637-1645.
- [8] 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.
- [9] El-Shamy SM, Eid MA, El-Banna MF. Effect of extracorporeal shock wave therapy on gait pattern in hemiplegic cerebral palsy: A randomized controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(12):1065-1072.
- [10] 贡国俊, 吴寿桐, 曹建国, 等. 体外冲击波用于改善痉挛型脑性瘫痪患儿蹲伏步态的临床研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(1):63-67.
- [11] Picelli A, La Marchina E, Gajofatto F, et al. Sonographic and clinical effects of botulinum toxin type a combined with extracorporeal shock wave therapy on spastic muscles of children with cerebral palsy [J]. *Dev Neurorehabil*, 2017, 20(3):160-164.
- [12] Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications [J]. *Toxicology*, 2013, 306:24-146.
- [13] de Paiva A, Meunier FA, Molg J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type a poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(6):3200-3205.
- [14] Park DS, Kwon DR, Park GY, et al. Therapeutic effect of extracorporeal shock wave therapy according to treatment session on gastrocnemius muscle spasticity in children with spastic cerebral palsy: A pilot study [J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(6):914-921.
- [15] 刘青, 曹建国, 贡国俊, 等. 体外冲击波结合肉毒毒素治疗对痉挛型双瘫脑性瘫痪患儿立位平衡的影响 [J]. *中国实用医药*, 2018, 13(22):126-128.
- [16] Ryan JM, Crowley VE, Hensey O, et al. Habitual physical activity and cardiometabolic risk factors in adults with cerebral palsy [J]. *Res Dev Disabil*, 2014, 35(9):1995-2002.
- [17] Ryan JM, Hensey O, McLoughlin B, et al. Reduced moderate-to-vigorous physical activity and increased sedentary behavior are associated with elevated blood pressure values in children with cerebral palsy [J]. *Phys Ther*, 2014, 94(8):1144-1153.
- [18] Carlon SL, Taylor NF, Dodd KJ, et al. Differences in habitual physical activity levels of young people with cerebral palsy and their typically developing peers: A systematic review [J]. *Disabil Rehabil*, 2013, 35(8):647-655.
- [19] Ryan JM, Forde C, Hussey JM, et al. Comparison of patterns of physical activity and sedentary behavior between children with cerebral palsy and children with typical development [J]. *Phys Ther*, 2015, 95(12):1609-1616.
- [20] Keawutan P, Bell KL, Oftedal S, et al. Longitudinal physical activity and sedentary behaviour in preschool-aged children with cerebral palsy across all functional levels [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(8):852-857.
- [21] Reedman S, Boyd RN, Sakzewski L. The efficacy of interventions to increase physical activity participation of children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(10):1011-1018.
- [22] Capio CM, Sit CH, Abernethy B, et al. Physical activity measurement instruments for children with cerebral palsy: A systematic review [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(10):908-916.