

管型石膏结合 BTX-A 治疗痉挛型脑性瘫痪的临床研究

孙双全,那芳芳,吕智海,王大海,张建军

【摘要】 目的:观察 A 型肉毒毒素(BTX-A)结合管型石膏固定对痉挛型脑瘫(CP)患儿坐、站、走功能及肌肉痉挛程度的影响,为痉挛型 CP 的治疗提供更多依据。方法:120 例痉挛型 CP 患儿为研究对象,将其随机分为观察组和对照组各 60 例,对照组采用 BTX-A 注射治疗后行物理治疗及家庭康复指导,观察组在对照组治疗基础上予以管型石膏固定,在治疗前、治疗后 1、3 及 6 个月时分别用粗大运动功能测试量表 88 项(GMFM-88)和改良 Tardieu 量表(MTS)参数(X)对患儿进行评定。结果:除对照组在治疗 6 个月后 GMFM-88 的 D 区评分较治疗前差异无统计学意义外,2 组在治疗 1、3 及 6 个月后,GMFM-88 各区评分均较治疗前明显提高(均 $P < 0.05$),且观察组治疗 6 个月后 GMFM-88 各区评分较对照组均明显提高(均 $P < 0.05$);治疗 1、3 及 6 个月后,2 组小腿三头肌和胭绳肌的 MTS 参数(X)评分均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组在治疗 6 个月后较对照组同时间点比较均更低(均 $P < 0.05$)。结论:BTX-A 结合物理治疗可明显改善 CP 患儿的肌肉痉挛程度及提高粗大运动功能,在此基础上结合管型石膏固定可延长远期疗效。

【关键词】 脑性瘫痪;A 型肉毒毒素;管型石膏固定;痉挛

【中图分类号】 R49;R742.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2020.12.005

Clinical study of botulinum toxin-A injection combined with plaster tube fixation in the treatment of spastic cerebral palsy Sun Shuangquan, Na Fangfang, Lv Zhihai, et al. Department of Rehabilitation, Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, China

【Abstract】 Objective: To observe the clinical effect of plaster tube fixation combined with botulinum toxin-A (BTX-A) injection on the functions of sitting, standing and walking, as well as the degree of muscle spasm in children with spastic cerebral palsy (CP), in order to provide theoretical basis for treatment of CP. Methods: A total of 120 children with spastic CP were randomly and equally divided into treatment group and control group. Children in control group were treated with BTX-A injection on the basis of comprehensive rehabilitation and home rehabilitation guidance, and those in treatment group were given the plaster tube fixation additionally on the basis of the control group. A total of 88 items version of gross motor function measure (GMFM-88) and parameter X of Modified Tardieu Scale (MTS) were assessed before treatment, 1 month, 3 months, and 6 months after treatment. Results: Except for the control group after 6 months of treatment, the scores of GMFM-88 in zone D were not statistically different from those before treatment. The scores of each zone of GMFM-88 in the two groups after treatment for 1 month, 3 months and 6 months were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.05$), and the scores of each area of GMFM-88 in the treatment group were significantly higher than those in the control group after 6 months of treatment (all $P < 0.05$). After 1 month, 3 months and 6 months of treatment, the MTS parameter (X) scores of the triceps and hamstrings in the two groups were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group at the same time points after 6 months of treatment (all $P < 0.05$). Conclusion: On the basis of comprehensive rehabilitation, BTX-A injection can significantly reduce muscle tension and improve gross motor function in children with CP. Meanwhile, their combination with plaster tube fixation could prolong the long-term effect of BTX-A injection.

【Key words】 cerebral palsy; botulinum toxin-A; plaster tube fixation; spasm

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是以中

枢性运动和姿势发育障碍、活动受限为主的症候群^[1]。在 CP 的分型中,以痉挛型 CP 最为常见(70%~80%)^[2],痉挛是妨碍 CP 患儿功能康复的最大障碍,严重影响其生活质量。A 型肉毒毒素(botulinum toxin-A,BTX-A)能通过抑制突触前膜乙酰胆碱释放使痉挛肌肉呈放松状态,是目前治疗 CP 局灶性痉挛的首选药物^[3],一次注射疗效可维持 3~6 个月,重复注

基金项目:黑龙江省卫计委科研项目(2018—210)

收稿日期:2019-12-31

作者单位:哈尔滨市儿童医院康复科,哈尔滨 150010

作者简介:孙双全(1981-),男,副主任医师,主要从事中西医结合治疗小儿肢体障碍及精神障碍方面的研究。

通讯作者:孙双全,13946084887@163.com

射会使人体内产生中和抗体,随着注射次数增多,疗效也越来越差。此外,痉挛产生的被动运动阻力,不仅是肌肉本身的过度收缩,还存在肌肉及其周围软组织的黏连和僵化^[4],而 BTX-A 对后者无调控作用,影响远期疗效。临幊上常通过结合大强度、高重复、且与目标相关联的物理治疗来缓解,虽然即时效果明显,但远期疗效仍不显著。管型石膏是运用高分子石膏绷带将关节固定,通过持续牵拉肌肉-肌腱使其逐渐发生生理性适应而延长伸展^[5],在理论上能够缓解肌肉及其周围软组织黏连、僵化,从而改善个体的生物力线,稳定静态平衡,能够解决 BTX-A 注射远期疗效不足的问题。鉴于联合管型石膏治疗 CP 的报道较少,本研究旨在探讨通过管型石膏固定术结合 BTX-A 注射,在物理治疗的基础上治疗痉挛型 CP,为临幊治疗 CP 提供更多理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我科自 2012 年 6 月~2019 年 11 月收治住院的 120 例 1.5~10 岁痉挛型 CP 作为研究对象,诊断痉挛型 CP 根据中国脑性瘫痪康复指南(2015)标准^[1],临幊表现为活动受限,屈髋、尖足,弓背坐、匍匐爬,蹲伏步态等下肢肌张力增高症状。纳入标准:脑瘫粗大运动功能分级系统 I~III 级者^[6];改良 Tardieu 量表(modified Tardieu scale, MTS)的参数(Y)R2-R1 大于 10°^[7];未经外科手术或肉毒毒素治疗者。排除标准:存在关节处于挛缩、变形者;非中枢性脑损伤引起的下肢痉挛;近期存在感染性疾病及肉毒毒素相关注意事项慎用者。研究经本中心伦理委员会审批并通过(2018-IEC-06),在患儿治疗前均获得其家长签字的知情同意书。将 120 例患儿随机分为观察组和对照组各 60 例,2 组患儿一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较

组别	n	年龄(岁,例)				性别(例)			瘫痪肢体(例)		
		1.5~2	2~4	4~6	>6	男	女	四肢瘫	双瘫	偏瘫	
观察组	60	14	29	14	3	42	18	11	39	10	
对照组	60	19	25	13	3	35	25	13	40	7	
χ^2			1.186			1.776		0.709			
P			0.785			0.183		0.702			

1.2 方法 对照组采用 B 超引导下的 BTX-A 注射,再行物理治疗 4 周,之后家庭康复指导。观察组在对照组治疗基础上结合管型石膏固定。(1)超声引导下 BTX-A(50 单位/支,爱尔兰 Allergan Pharmaceuticals Ireland 公司)的使用遵循以下原则:腓肠肌 4~6IU/kg,比目鱼肌 1~2IU/kg,半腱肌 1~2IU/kg,半膜肌 1~2IU/kg。由于股二头肌在胭绳肌群中对维持膝关

节的稳定性起主要作用,因此在已经对半腱肌和半膜肌注射的前提下,不在股二头肌继续注射以防发生膝关节稳定性和承重力下降,导致力线不垂直;对所有四肢瘫患儿的双侧小腿三头肌和胭绳肌进行注射;对部分不存在胭绳肌痉挛的双瘫及偏瘫患儿,只对痉挛的小腿三头肌进行注射;最大剂量不超过 20IU/kg 或 400IU;根据不同肌肉的 MTS 参数(Y)中 R2 和 R1 的差值角度适当调整 BTX-A 用量^[8];采用全数字超声诊断系统(DC-6T,深圳迈瑞生物医药电子股份有限公司)引导选择 BTX-A 的注射位点,不同痉挛肌选择 1~4 个注射位点,两点之间的距离大于 2cm。注射于靶肌肉肌腹肥厚处,注射部位 24h 防止沾水,观察是否出现全身副反应 7~15d。(2)管型石膏固定方法:注射 BTX-A 后 3~5d,行足中立位小腿管型石膏固定术。操作步骤:(1)袜套至于皮肤上,长于石膏管型;(2)袜套外缠绕软棉衬垫,厚度适中,易受压部位应加厚,以石膏管型不能游离为宜;(3)一手使踝关节保持“中立位”,另一手将高分子石膏绷带起始于前脚掌缠绕,至踝关节加厚固定后,至腓骨小头下两横指;(4)足跟、足底加厚,管型扁平处理,不可出现凹陷;(5)固定后检查石膏松紧度,下肢血运循环;(6)患儿站立位或扶站位,检查髋、膝、踝力线是否垂直,步行或助行 30m,观察患儿是否耐受。固定次日正常康复训练,7d 后拆除石膏,物理治疗 3d 后,再次石膏固定,待康复训练满 6 周后出院,指导家长进行家庭康复,隔月复查。(3)运动疗法:利用小滚筒、楔形垫、助行器、平衡板、平衡杠、抽屉楼梯等器械,进行坐位体轴回旋,四爬越过障碍物,双膝立位、四点爬-扶物站起,侧方行走,扶持前方行走,训练 20min。在挪威 Redcord 悬吊康复工作站中,使用绳梯、悬吊鞋、平衡凳、悬吊船、天轨减重、多功能棒、吊床、辅助爬行装置、刺激摆动装置,进行爬、坐、跪、立、走训练 20min,每次共 40min,每日 2 次。(4)器械治疗均每日 1 次:E-GST-02 型股四头肌训练椅,每次 5min;Motomed Gracile 12 智慧运动系统,每次 15min;G-JZB-04 型电动减重步态训练器,每次 15min;HGJ-02 型踝关节训练器,每次 15min;RW43E-ALU 型矿物蜡泥疗制备系统将泥蜡融化至 50°,稍加冷却(温度以患儿可以耐受为宜)后,制成蜡饼置于大、小腿后部各一块,下肢包绕长毛巾保温,每次 20min;KX-3A/B 型痉挛机低频脉冲治疗仪:B 导联黏贴于胫骨前肌肌腹处的皮表,A 导联黏附于腓肠肌肌腱处皮表,频率与波宽相同,引起明显肌肉收缩,但以患儿耐受为度,每次 15min。(5)推拿手法治疗:使用放松性手法治疗 10min,以腰、背部及下肢后侧为主,再用刺激性手法治疗 15min,以下肢前、外侧为主,

最后用复合性手法治疗5min,以髋、膝、踝屈伸、旋转为主。每日1次,每次30min。(6)家庭康复指导:上述物理疗法每周治疗6d,满6周后出院。根据患儿当时的运动能力、亟待解决的功能问题,由训练师向家长示范、指导,医生开具家庭运动处方,包括运动(耐力、力量,放松、稳定性)项目,运动强度、治疗频率、时间及注意事项,隔月复查。

1.3 评定标准 分别于治疗前、治疗后1、3及6个月时对2组患儿进行以下评定:采用粗大运动功能测试量表88项(88 items version of gross motor function measure, GMFM-88)对患儿的C(坐)、D(站)、E(走)功能区进行功能评价,对应的本区最高分为46分、39分、72分,分值越高代表粗大运动功能越好。MTS参数(X),分为0、1、2、3、4、5共6个等级,分别对应为0~5分进行量化,评定小腿三头肌和胭绳肌,分数越低代表肌肉反应品质越好(痉挛的程度越轻)^[9]。

1.4 统计学方法 采用Epi Data 3.1软件录入数据,SPSS 22.0进行统计分析。计数资料采用以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验,对于多个不同时间点的比较,采用重复测量方差分析,若不满足球形检验,采用Greenhouse-Geisser法矫正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿GMFM-88评分治疗前后比较 治疗前,2组GMFM-88的C、D、E区评分比较差异均无统计学意义。除对照组在治疗6个月后GMFM-88的D区评分较治疗前差异无统计学意义外,2组在治疗1、3及6个月后,GMFM-88各区评分均较治疗前明显提

高(均 $P < 0.05$),且观察组治疗6个月后GMFM-88各区评分较对照组均明显提高(均 $P < 0.05$),其余时间点2组间比较差异无统计学意义,见表2。

2.2 2组MTS参数(X)评分治疗前后比较 观察组小腿三头肌和胭绳肌的总治疗数量分别为110和103,对照组小腿三头肌和胭绳肌的总治疗数量分别为113和104。治疗前,2组小腿三头肌和胭绳肌的MTS参数(X)评分比较差异均无统计学意义。治疗1、3及6个月后,2组小腿三头肌和胭绳肌的MTS参数(X)评分均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组在治疗6个月后较对照组同时间点比较均更低(均 $P < 0.05$),其余时间点2组间比较差异均无统计学意义,见表3。

3 讨论

尽管已经采取了多种预防措施,CP仍然是一个无法从孕期开始就能精准预防的疾病,且发病率呈逐年增高趋势^[10]。虽然BTX-A联合物理治疗痉挛型CP可以改善下肢肌肉痉挛,但长期疗效有限。因此提高痉挛型CP的远期疗效有助于减轻家庭和社会经济负担。本研究将管型石膏与传统治疗相结合发现:①BTX-A联合物理治疗1个月时,痉挛型CP儿童坐、站、走功能明显改善,肌肉的痉挛程度明显减轻,但随治疗时间的延长,治疗效果逐渐变差,进一步验证了传统治疗的长期效果较差;②结合管型石膏固定术后,观察组整体的疗效变化趋势与对照组一致,但治疗6个月后的效果优于对照组,提示管型石膏固定术联合传统治疗方法能够改善痉挛型CP的远期预后。

注射BTX-A后,无患儿出现髋、膝、踝关节运动不稳定情况及全身副反应。BTX-A注射后通常在3d

表2 2组患儿GMFM-88评分治疗前后比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	C区				D区				E区			
	治疗前	1个月	3个月	6个月	治疗前	1个月	3个月	6个月	治疗前	1个月	3个月	6个月
观察组 (n=60)	29.08±4.75	37.07±2.19 ^a	38.33±2.29 ^a	34.60±3.41 ^{ab}	13.53±2.67	19.86±2.75 ^a	18.12±2.65 ^a	16.18±2.74 ^{ab}	8.14±1.22	12.71±2.42 ^a	11.42±1.81 ^a	10.00±1.39 ^{ab}
对照组 (n=60)	29.10±4.40	36.92±2.19 ^a	37.33±2.46 ^a	32.18±2.90 ^a	12.93±2.67	19.00±2.45 ^a	17.64±2.73 ^a	12.90±2.55	7.87±1.56	12.23±1.36 ^a	10.92±1.83 ^a	8.46±1.38 ^a

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

表3 2组MTS参数(X)评分治疗前后比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	小腿三头肌				胭绳肌			
	治疗前	1个月	3个月	6个月	治疗前	1个月	3个月	6个月
观察组 (n=60)	2.97±0.81	1.27±0.63 ^a	1.43±0.76 ^a	2.30±0.80 ^{ab}	2.88±0.82	1.26±0.95 ^a	1.44±0.68 ^a	2.37±0.75 ^{ab}
对照组 (n=60)	3.01±0.83	1.24±0.81 ^a	1.63±0.88 ^a	2.88±0.70 ^a	2.92±0.91	1.39±0.67 ^a	1.58±0.85 ^a	2.67±0.65 ^a

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

内起效,1~2周达到高峰,同时物理训练也具有降低肌张力并提升肌力的作用,是本研究中痉挛型CP儿童在治疗1个月时大运动及痉挛程度明显改善的主要原因。此外,注射3~5d后行石膏固定术的目的是为了药效与牵拉作用同时作用于肌肉来提高BTX-A的效果。虽然石膏在短时间内拉伸了肌肉长度,但此时筋膜和肌肉的黏连不会有明显的改善,因此治疗1个月时的疗效主要以BTX-A的作用为主,可能是治疗1个月时2组患儿的大运动和痉挛改善程度相比未发现组间差异的原因。BTX-A无法破坏突触前膜,运动神经旁新芽会随着时间的推移重生,新的运动终板会再次出现痉挛^[11],是疗效在3个月、6个月时逐渐弱化的主要原因。痉挛所产生的持续性张力会使组织内的成肌纤维细胞发生慢性收缩,引起软组织、肌肉、筋膜出现黏连、缩短。而成肌纤维细胞并不接收意识控制和神经突触的刺激信号^[12],因此BTX-A无法缓解肌肉和软组织的黏连、缩短。但在注射缓解痉挛的最初阶段通过管型石膏固定术对小腿三头肌、胭绳肌予以长时间的有效牵拉,能逐渐缓解痉挛模式下肌肉及其周围软组织恢复到正常适应水平。在治疗1个月、3个月时BTX-A的药效相对较强,但在BTX-A逐渐失效时,观察组CP患儿均以石膏保持了良好的生物力线,与物理治疗结合,更好的维持了静态平衡,给大运动的启动提供了良好的基础,可能是三者联合疗效优于对照组的原因。

本研究采用B超引导下注射BTX-A来解决牵张反射引起的肌肉收缩。B超引导优势明显,注射肌肉结构显示清晰、可避开重要大血管及神经,定位精准,也可避免因反复牵拉、电刺激,和反复穿刺给患儿带来的不适。首次在痉挛型CP儿童的治疗中使用了MTS参数评分量表,其中参数(Y)可用于注射肌肉量化,参数(X)用于治疗前、后疗效比较。MTS量表相对于MAS量表更适合于儿童,排除了因患儿查体不配合的干扰因素,且MTS体现了痉挛是以速度为依赖的主要特性。注射前评价是为了选择适宜的药量来保持静态平衡的稳定性(考虑重心、负重、支持面积),给运动动作提高良好的启动能力,对于主要承重肌股二头肌(近肢体重心)

不予注射,比目鱼肌(远肢体重心)注射量为正常量的1/6,管型石膏固定后需定期检查末梢血液循环,有无疼痛及不适,避免压疮及局部组织坏死。

综上所述,BTX-A结合综合康复治疗可明显改善CP患儿的肌肉痉挛程度并提高粗大运动功能,在此基础上结合管型石膏固定可延长远期疗效。下一步研究将探讨BTX-A结合管型石膏对上肢痉挛型CP的治疗效果。此外,本研究观察到BTX-A结合石膏牵拉能逐渐改善痉挛模式下肌肉及其周围软组织黏连、僵化,但具体病理改变还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] 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(7):747-754.
- [2] 杨雪,刘青,曹建国,等.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[J].中国康复,2019,34(7):339-342.
- [3] Buyukavci R, Buyukavci MA. Effects of ultrasound-guided botulinum toxin type-A injections with a specific approach in spastic cerebral palsy[J]. Acta Neurol Belg, 2018,118(3):429-433.
- [4] 中国康复医学会.肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态 中国指南(2015)[J].中国康复医学杂志,2015,30(1):81-110.
- [5] 瞿燕萍,葛政卿,陆兴华,等.系列石膏治疗脑瘫患儿马蹄足的研究进展[J].中国康复,2019,34(11):610-613.
- [6] 史惟.复旦中文版脑瘫粗大运动功能测试量表项目难度改良及反应度和精确度研究[J].中国循证儿科杂志,2018,13(2):81-87.
- [7] 董尚胜,陈艳娟.改良Tardieu量表在脑性瘫痪儿童下肢的应用研究[J].实用医学杂志,2016,32(16):2711-2713.
- [8] Banky M, Williams G. Tardieu Scale[J]. J Physiother, 2017, 63(2):126-126.
- [9] 杨艳艳,王景涛,杨柯.位点加穴位注射疗法对1~3岁脑瘫患儿粗大运动功能的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(11):1199-1203.
- [10] 徐璇,敖丽娟.脑性瘫痪患儿注意力的研究进展[J].中国康复医学杂志,2019,34(12):1501-1504.
- [11] 李莎莎,周戬平,黄绍平.肉毒毒素A注射治疗痉挛性脑性瘫痪的研究进展[J].临床儿科杂志,2007,25(10):873-875.
- [12] Myers TW.解剖列车:徒手与动作治疗的肌筋膜经线[M].第3版.北京:军事医学科学出版社,2015:58-59.

