

·循证医学·

2岁前脑性瘫痪儿童肉毒毒素使用研究分析:系统评价

董尚胜¹ 陈艳娟¹ 李业荣²

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,是指出生前到出生后发育时期非进行性脑损伤所致的综合征,主要表现为中枢性运动障碍及姿势异常,常表现为姿势及肌张力等方面问题,伴智力、语言、心理等方面的障碍^[1]。BTX-A具有见效快、选择性强、副作用小等优点。自从1994年Koman等^[2]第一次介绍其在CP儿童中的应用价值后,其已逐渐成为该领域重要治疗手段之一。然而,BTX-A在上下肢的应用大多集中在2岁以后^[3],在相关使用指南中,皆没有明确其在低年龄段使用的说明及指引。其在低年龄段使用的争议性较大^[4-5],主要涉及以下两个方面:①2岁前使用是否安全;②2岁前使用是否有效。本研究主要是对已发表的文献进行收集及分析,以了解目前BTX-A在2岁前儿童的使用情况。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

①中文及英文语种文献均纳入;②包括2岁前CP儿童BTX-A使用的全文均予纳入(因目前限定2岁前BTX-A的研究比较少,所以同时纳入包括年龄跨越2岁的文献);③使用的BTX-A产品限于保妥适®(Botox®)、丽适妥®(Dysport®)及衡力®三个产品的文献;④随机对照文献及非随机对照文献均纳入。

1.2 检索策略

数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国维普数据库(VIP)、PubMed数据库、MEDLINE数据库、OVID数据库、Cochrane图书馆循证医学评价数据库,检索文献均从1990年1月1日至2016年3月30日。中文数据库检索方法:(脑性瘫痪OR脑瘫)AND(肉毒毒素),搜索不对年龄进行限制,后进行题目、摘要及纳入年龄逐一阅读,再进行选择和排除;英文数据库检索方法:使用MeSH主题词和自由词进行搜索:(cerebral palsy AND Botulinum Toxin)。其他检索:追查已找到全文的参考文献,检索相关系统评价的纳入文献和参考文献。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

由2名研究者(董尚胜及李业荣)独立进行筛选文献,最终对文献进行汇总,共同评价文献质量并分别提取文献数

据,并交叉核对,出现不同意见再共同核对及解释,并提交第三方讨论(陈艳娟)。文献质量评价使用PEDro量表,其在随机对照试验中有良好的使用信度和效度^[7]。

资料提取:主要包括研究文献的题目及相关信息、作者及年限、课题设计涉及的信息、患儿基线情况、研究时间和随访时间、干预方法、结局指标、失访人数和失访处理、随机方法、分配隐藏方法、盲法等指标。

2 结果

2.1 检索结果及质量评估

共检索出文献324篇,其中中文文献138篇,英文文献186篇。通过阅读题目和摘要,289篇文献因研究年龄不符合要求被剔除,初筛出35篇文献。再通过阅读全文及对相关CP儿童BTX-A注射的相关系统评价的参考文献回溯^[8],最后一共有8篇文献符合纳入标准进入本研究,英文6篇^[9-13,15],中文2篇^[14,16]。

8篇文献中,共255例患者注射BTX-A,3篇纳入年龄都处于2岁以下^[11,13-14];6篇文献为国外研究^[9-13,15],2篇国内研究^[14,16],8篇均为全文发表;BTX-A注射组样本量最大包括74例患者^[13],最小的仅为6例^[11];均有明确的纳入及排除标准;1篇研究为多中心研究^[12],其余为单中心研究^[9-11,13-16];6篇描述了随机方法^[9-12,14,16],3篇试验采用盲法^[9-10,13],6篇^[9-12,14,16]试验均明确指出两组基线情况具有可比性,均报道了退出失访的情况。PEDro量表评分都在7—9分之间(表1)。

在8篇文献中,分别是使用了保妥适®^[9-13,15-16]、丽适妥®^[13]、衡力®^[14]三个产品,注射的总剂量范围:0.5—16 U/kg BW (Body weight,BW),定位方法包括徒手定位^[9,11,14]、电刺激^[10,15]、肌电图^[14]、B超^[16],重复注射的时间从4—6个月不等,随访的时间最长为3.5年^[9],最短为7天^[14],观察的方式包括痉挛的情况、运动功能及相关不良事件(表2—3)。

2.2 干预结果比较

2.2.1 关于痉挛方面的研究:一共有5篇文章对BTX-A注射后的痉挛变化情况进行了说明,分别使用MTS量表、MAS量表、CSS量表,其中外文3篇,中文2篇。Olesch等^[10]研究表明,BTX-A注射组的痉挛得到明显的好转,使用MTS量表评

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.017

1 江门市妇幼保健院小儿康复科,广东江门,529000; 2 北京军区总医院附属八一儿童医院

作者简介:董尚胜,男,医学硕士,住院医师; 收稿日期:2016-03-02

表1 纳入随机对照文献质量评价:PEDro量表

文献	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	总分
Graham等 ^[9] (2008)	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	8
Olesch等 ^[10] (2009)	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	8
Tedroff等 ^[11] (2009)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	7
Boyd等 ^[12] (2001)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
王健等 ^[14] (2010)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7
朱登纳等 ^[16] (2016)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7

注:1.受试者的纳入条件有具体说明;2.受试者被随机分配到各组;3.分配方式是隐藏的;4.就最重要的预后指标而言,各组在基线都是相似的;5.对受试者全部设盲(实施盲法);6.对实施治疗的治疗师全部设盲(实施盲法);7.对至少测量一项主要结果的评定者全部设盲(实施盲法);8.对85%以上的人进行至少一项主要结果的测量;9.意向治疗分析;10.对至少一项主要结果的组间统计结果作出报告;11.研究将提供至少一项主要结果的点测量值和变异测量值。

分显示BTX-A+作业治疗组治疗后,前臂肌肉及腕屈肌痉挛有明显的下降($P<0.05$),同时,部分评分显示肘部屈肌痉挛状态也有改善,但作业治疗组治疗前后MTS评分没有太大的变化($P>0.05$)。Tedroff等^[11]研究显示BTX-A组在连续治疗3.5年后,下肢肌肉张力显著减少,对照组肌肉张力没有太大变化,两组膝关节屈肌张力评分有明显的差异($P<0.05$)。王健等^[14]对BTX-A组治疗前和治疗后第7天CSS评分比较,

评分明显下降,差异具有显著性意义($P<0.05$),对照组治疗前和治疗后第7天CSS评分比较也有下降($P<0.05$);在两组治疗后组间比较,BTX-A组下降更加的明显,差异有显著性意义($P<0.05$)。Friedman等^[15]研究显示,BTX-A治疗后,痉挛MAS评分普遍下降,腕部肌肉张力在治疗后1个月有明显下降,较对照组差异有显著性意义($P<0.05$),这种注射的效果大概在治疗后的3—4个月逐渐消失。朱登纳等^[16]研究表明,BTX-A在降低MTS评分和表面肌电图被动状态数值方面,BTX-A注射组优于常规治疗组($P<0.05$);在增大MTS踝关节角度R1、R2方面,BTX-A注射组优于常规治疗组($P<0.05$)。

2.2.2 关于关节活动度方面的研究:一共有3篇文献对关节活动度进行了描述,两篇研究年龄限定在2岁内^[11,14]。Tedroff等^[11]研究表明,BTX-A注射组治疗后1年,膝关节活动度明显增大,但后续的膝关节及踝关节的关节活动度比较,两组没有太大的差异($P>0.05$)。王健等^[14]研究表明,BTX-A注射组治疗前和治疗后第7天踝关节背屈角比较,差异具有显著性意义($P<0.05$);对照组治疗前和治疗后第7天踝关节背屈角比较,差异具有显著性意义($P<0.05$);两组治疗后组间比较,BTX-A注射组效果更好,差异有显著性意义($P<0.05$)。Friedman等^[15]研究表明,BTX-A注射组的腕关节

表2 纳入文献一般资料分析

文献	类型	年龄	治疗组 干预方法	N	对照组 干预方法	N	重复注射时间	随访时间
Graham等 ^[9] (2008)	双瘫	1—5岁	BTX-A+支具	47	康复训练	42	3年内每6个月注射一次	3年,每6个月随访
Olesch等 ^[10] (2009)	偏瘫	1岁10个月—4岁10个月	BTX-A+作业治疗	11	作业治疗	11	12月内,16周注射一次	治疗前、6周、16周
Tedroff等 ^[11] (2009)	痉挛型	11个月—1岁11个月	BTX-A+牵拉	6	康复训练	9	12个月内每6月一次	治疗前、1年、3年
Boyd等 ^[12] (2001)	双瘫	1岁7个月—4岁10个月	BTX-A+支具	19	物理治疗	20	12个月内每6月一次	治疗前、1年
Samuel等 ^[13] (2008)	痉挛型	小于2岁	单纯BTX-A	74	无	无	无	3年内
王健等 ^[14] (2010)	痉挛型	小于18个月	BTX-A+康复训练	26	康复训练	22	单次	治疗前、第7天
Friedman等 ^[15] (2000)	痉挛型	1—18岁	单纯BTX-A	32	无	无	单次	1、3、4个月
朱登纳等 ^[16] (2016)	痉挛型	9—36个月	BTX-A+康复训练	40	康复训练	40	单次	1、2、3、6个月随访

表3 纳入文献干预的方法

文献	BTX-A产品	剂量	稀释方法	定位方法	评价方法
Graham等 ^[9] (2008)	保妥适®	4U/kg BW,最大小于16U/kg BW	100U/ml	徒手	MAS,MTS
Olesch等 ^[10] (2009)	保妥适®	0.5—2U/kg BW	100U/ml	电刺激	COPM/GAS/QUEST/ PDMS-FM/MTS
Tedroff等 ^[11] (2009)	保妥适®	6U/kg BW	50U/ml	徒手	ROM/QUEST/GMFM
Boyd等 ^[12] (2001)	保妥适®	4U—16U/kg BW,总剂量13.5U/kg BW	100U/ml	未提	GMFM-66
Samuel等 ^[13] (2008)	保妥适®、丽适妥®	1岁内保妥适3—11.25U/kg BW和 丽适妥10—25U/kg BW,2岁保妥适 2.08—14.29U/kg BW和丽适妥7— 37.5 U/kg BW	保妥适100U/ml,丽适妥50U/ml	未提	自拟问卷
王健等 ^[14] (2010)	衡力®	每侧小腿屈肌50U	50U/ml	徒手或肌电图	CSS/ROM
Friedman等 ^[15] (2000)	保妥适®	6U/kg BW	未提	电刺激	MAS/ROM
朱登纳等 ^[16] (2016)	保妥适®	第块肌肉 3U/kg	50U/ml	B超	MTS/肌电图/GMFM

注:MAS:改善Ashworth量表;MTS:改善Tardieu量表;COPM:加拿大作业疗法评定;GAS:目的达到量表;QUEST:上肢技巧质量测试量表;PDMS-FM:Peabody量表-精细运动分量表;GMFM:粗大运动能力测试量表;ROM:关节活动度;CSS:痉挛综合量表;BW:body weight

活动度从治疗前的 59.38°增加到治疗后 1 个月的 67.5°, 3 个月后的 66.87°, 4 个月的 69.69°, 4 个月期间的变化具有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.2.3 关于运动发育方面的研究: Olesch 等^[10]研究表明, 在 BTX-A+作业治疗组治疗 12 个月后的加拿大作业疗法表现评定量表 (COPM performance scores) 及目的达到量表 (GAS) 的分数较作业组显著下降 ($P<0.05$), 但加拿大作业疗法满意评定量表 (COPM satisfaction scores) 的分数差异性不是很强 ($P>0.05$); 应用 PDMS-FM 及 QUEST 进行评分, 两组结果都没有差异性 ($P>0.05$)。Tedroff 等^[11]认为, 两组在 GMFM-66 和 PEDI 评分结果没有太大的区别 ($P>0.05$)。Boyd 等^[12]研究表明, 治疗后 GMFM 评分有明显的提高, 其中 BTX-A 组在 GMFM 的总分及区域分都有轻度的提高, 但 BTX-A 组并没有显示在这方面更有效果, 差异没有显著性意义 ($P>0.05$)。朱登纳等^[16]研究表明, GMFM 评分方面, BTX-A 注射组优于常规治疗组 ($P<0.05$)。

2.2.4 其他方面: Graham 等^[9]研究结果认为 BTX-A 对 CP 儿童髋关节脱位的管理有一定的益处, 但 BTX-A 组的髋关节仍处于一个进展的状态, 因此他们的数据不支持 BTX-A 治疗对这方面一定就是有益的。王健等^[14]认为 BTX-A 注射后 2—3d 开始显效, 肌肉张力逐渐下降, 在 1—2 周时 BTX-A 的药效达到峰值, 并持续 3—6 个月的时间。注射后 7d 肌张力可以下降 1—2 级, 可明显感觉到肌肉松弛。Friedman 等^[15]研究表明治疗后的 MAS 评分与年龄并没太大的相关性, 在他们的研究中, BTX-A 治疗后, 看护人普遍认为护理、相关功能、关节活动度等方面有明显的好转。

2.2.5 2 岁前使用 BTX 的不良副作用: Graham 等^[9]的研究中, BTX-A 组有 2 例儿童死亡, 对照组没有死亡病例, 这个死亡病例分别在注射后的 3.1 周及 26.4 周发生, 尸检结果表明, 死亡与癫痫造成窒息有关。其他研究报道认为^[10—16], 不良反应主要是注射后的一过性无力、注射点疼痛, 但没有生命危险, 会随时间完全好转 (表 4)。

表 4 纳入文献安全性的评价

文献	不良事件	N(%)	结局
Graham 等 ^[9] (2008)	重大不良事件 (2 例死亡) 轻微不良事件	6% 16%	正常 (2 例尸检结果表明, 死亡与癫痫造成窒息有关) 正常
Olesch 等 ^[10] (2009)	皮疹、无力	3 (27.3%)	正常 (都进行了后期的重复注射, 并没其他不良事件)
Tedroff 等 ^[11] (2009)	肌肉无力, 感觉迟钝和注射部位疼痛	3 (50%)	正常 (中度自限性症状)
Boyd 等 ^[12] (2001)	2 儿童麻醉造成胸部感染	2 (10.52%)	正常 (中度自限性症状)
Samuel 等 ^[13] (2008)	无力及困乏	1 岁前 3.6%, 2 岁 6.5%	正常 (中度自限性症状)
王健等 ^[14] (2010)	均未见任何毒副作用出现。	0	正常
Friedman 等 ^[15] (2000)	未提及	-	-
朱登纳等 ^[16] (2016)	治疗后哭闹、肌力无力 (其中 1 例持续 2 个月恢复)、 1 例出现红疹 (3 天消失)	2 (5%)	正常 (轻度自限性症状)

3 讨论

3.1 研究目的及文献质量评价

目前, 在低年龄段 CP 儿童中使用 BTX-A 是一个颇具争议性的问题。部分学者认为应在 2 岁后或学龄前儿童 (4—6 岁) 进行注射比较合适^[17—18]。但是, 现在仍未有非常充足的证据支持最佳年龄与 BTX-A 注射疗效的关系, BTX-A 的使用要综合考虑手部姿势发育、痉挛的严重程度、骨关节的变形、早期的手功能的开发等问题^[5]。其应用主要涉及两方面问题: 有效性和安全性。本研究共纳入 8 篇文献, 其中 3 篇文献^[11, 13—14]年龄限定在 2 岁以下, 1 篇限定在 3 岁以下。Tedroff 等^[11]和王健等^[14]文献是随机对照研究, Samuel 等^[13]是非随机对照研究, 但 Samuel 等^[13]包括了 1 岁前的安全性研究。7 篇随机对照文献的 PEDro 量表得分都在 7—9 分之间, 整体文献质量较好。在纳入的非限定 2 岁以下文献中, 没有单独对 2 岁以下儿童的疗效及不良事件进行分析及说明, 这可能使

本研究结果的分析有一定的局限性。

3.2 2 岁前使用 BTX-A 的有效性评价

70% 的 CP 儿童会痉挛, 痉挛可以引起一系列的生理及心理上的问题, 如引起肌肉的过度收缩, 减少肌肉体积, 并最终缩短痉挛的肌肉, 引关节活动度的改变、跟腱的挛缩, BTX-A 在痉挛的系统管理方面占有重要的地位^[19]。本研究共有 4 篇文章^[10—11, 14, 16]对 BTX-A 注射后的痉挛变化情况进行了说明, 4 篇文献都认为无论是注射后 7 天的 CSS 评分, 还是治疗 3.5 年后的痉挛状况都有好转。在关节活动方面: Samuel 等^[13]认为 BTX-A 组虽然有一定的效果, 但两组效果不明显; 王健等^[14]和 Friedman 等^[15]认为 BTX-A 治疗后在踝关节及腕关节活动度有明显的好转。但 Samuel 等^[13]的样本量比较小, 只有 6 例, 是否会造成偏差也值得商榷。总体而言, 2 岁前的 BTX-A 注射可以起到缓解痉挛及改善关节活动度的效果。在运动发育方面, 文献^[10—12]研究显示, BTX-A 注射有一

定的效果,但粗大运动及精细运动的量表评分并没有显示有太大的区别,因此其对里程碑发育的影响还需要更加严格的研究予以证明。

3.3 2岁前使用BTX-A的安全性评价

BTX-A应用于局部肌肉注射治疗痉挛已有相当长的历史,目前关于这方面的报道也日益增多,临床应用已证实BTX-A应用的安全性,除非超剂量应用或误入较大血管,BTX-A几乎完全与局部的胆碱能神经元突触前膜高亲和力结合,不进入血液循环和中枢神经系统^[10-22]。因此在推荐剂量下应用BTX-A是安全的,并且不良反应多以一过性或轻微症状为主^[23]。在纳入的8篇文献中,不良事件多为一过性自愈性症状,包括注射肌肉的无力、注射点的疼痛等。在Graham等^[9]的研究中,BTX-A组有2例儿童死亡,尸检结果表明,死亡与癫痫造成窒息有关,与BTX-A的应用无关。在Boyd等^[12]研究中,74例2岁以下的儿童使用BTX-A并没有出现难以处理的不良事件。因此,2岁以前使用BTX-A是安全的。

3.4 本研究的结论及以后的研究方向

这8篇文献从侧面展示了2岁以前CP儿童的BTX-A使用情况:使用BTX-A可以降低肌张力、早期减少关节变形;是否会对里程碑的发育产生影响还不确定;其使用是安全的,不良事件多是轻微及一过性的。本研究也揭示了2岁前CP儿童BTX-A使用研究的不足,在以后的研究中我们应侧重探讨BTX-A在低年龄段使用的适应征,使其在低月龄段痉挛型CP患儿中的使用更加的规范及合理。

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,(7):747—754.
- [2] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial[J]. Journal of Pediatric Orthopedics, 1994, 14(3):299—303.
- [3] Allergan. Global in Reach. Specialed in Focus. Available online: <http://www.allergan.com> (accessed on 17 August 2012).
- [4] Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. European Paediatric Neurology Society, 2010, 14(1):45—66.
- [5] Park ES, Rha DW. Botulinum toxin type A injection for management of upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a literature review[J]. Yonsei Medical Journal, 2006, 47(5):589—603.
- [6] 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):595—620.
- [7] Elkins MR, Moseley AM, Sherrington C, et al. Growth in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and use of the PEDro scale[J]. British journal of sports medicine, 2013, 47(4): 188—189.
- [8] Druschel C, Althuijsen HC, Funk JF, et al. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review[J]. Toxins, 2013, 5(93):60—72.
- [9] Graham HK, Boyd R, Carlin JB, et al. Does botulinum toxin in a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and "hips at risk"? A randomized, controlled trial[J]. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2008, 90(1):23—33.
- [10] Olesch CA, Greaves S, Imms C, et al. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial[J]. Developmental Medicine & Child Neurology, 2010, 52(1):79—86.
- [11] Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, et al. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy[J]. Acta Paediatrica, 2010, 99(8):1156—1162.
- [12] Boyd RN, Dobson F, Parrott J, et al. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial[J]. European Journal of Neurology, 2001, 8(Supplement s5):109—119.
- [13] Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years[J]. European Paediatric Neurology Society, 2009, 13(6):511—515.
- [14] 王健, 郑炳铃, 尹靖宇. A型肉毒毒素治疗18个月以下脑瘫患儿的体会[J]. 中国现代医生, 2010, 48(31):166—168.
- [15] Friedman A, Diamond M, Johnston MV, et al. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy[J]. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2000, 79(1):53—59.
- [16] 朱登纳, 王明梅, 王军, 等. A型肉毒毒素注射治疗9~36月龄脑瘫患儿腓肠肌痉挛的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(2):123—129.
- [17] Autti-Ramo I, Lasen 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[J]. Eur J Neurol, 2001, 8 (Suppl 5):136—144.
- [18] Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy[J]. Gait Posture, 2000, 11:67—79.
- [19] Heinen F, Desloovere K, Sebastian AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. European Paediatric Neurology Society, 2010, 14(1):45—66.
- [20] Fattal-Valevski A, Giladi N, Domanievitz D, et al. Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy[J]. Journal of Child Neurology, 2002, 17(4):272—277.
- [21] 李莎莎, 周戡平, 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,(10):873—875.
- [22] Shim SR, Cho YJ, Shin IS, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. International Urology & Nephrology, 2015:1—12.
- [23] 窦祖林, 欧海宁. 痉挛肉毒毒素注射定位注射技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:27.