

盐酸乙哌立松治疗痉挛性脑瘫患儿的临床疗效观察

董建鹏¹, 宋少峰², 张静¹, 杨琳¹

(1. 陕西省西安市北方医院 儿科, 陕西 西安, 710043;

2. 西安交通大学第二附属医院 小儿内科, 陕西 西安, 710043)

摘要: **目的** 探讨盐酸乙哌立松治疗痉挛性脑瘫患儿的临床效果。**方法** 选取 84 例痉挛性脑瘫患儿作为研究对象, 按照随机数字表法分为 I 组(盐酸乙哌立松治疗组)、II 组(盐酸苯海索治疗组)、III 组(氯硝西泮治疗组), 对比各组治疗效果、肌张力缓解情况以及药物不良反应发生率。**结果** I 组治疗效果显著优于 II 组和 III 组($P < 0.05$); 治疗前, 3 组肌张力水平无显著差异($P > 0.05$), 治疗后, 3 组患儿肌张力均有所好转, 但 I 组和 III 组的肌张力评分显著低于 II 组($P < 0.05$); 治疗期间, III 组不良反应发生率最高, I 组不良反应发生率最低, 组间差异显著($P < 0.05$)。**结论** 采用盐酸乙哌立松治疗小儿痉挛性脑性瘫痪效果佳, 不仅能有效改善患儿肌张力障碍, 而且具有较高的安全性。

关键词: 盐酸乙哌立松; 盐酸苯海索; 氯硝西泮; 痉挛性脑瘫; 肌张力障碍

中图分类号: R 725 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)16-012-04 DOI: 10.7619/jcmp.201916004

Clinical effect of eperisone hydrochloride in the treatment of children with spastic cerebral palsy

DONG Jianpeng¹, SONG Shaofeng², ZHANG Jing¹, YANG Lin¹

(1. Department of Pediatrics, Xi'an Northern Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710043; 2. Department of Pediatric Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710043)

ABSTRACT: Objective To explore the clinical effect of eperisone hydrochloride in the treatment of children with spastic cerebral palsy. **Methods** A total of 84 children with spastic cerebral palsy in our hospital were selected. According to the random number table method, these patients were assigned to group I (eperisone hydrochloride treatment group), group II (benzhexol hydrochloride treatment group) and group III (clonazepam treatment group). The therapeutic effect, relief conditions of muscular tension and incidence of adverse reactions were compared. **Results** The therapeutic efficacy in group I was better than group II and group III ($P < 0.05$). Before treatment, the muscular tension in three groups showed no statistically significant differences ($P > 0.05$); after treatment, it was greatly improved in three groups, and the muscular tension scores in group I and group III were lower than group II ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was the highest in group III, and lowest in group I ($P < 0.05$). **Conclusion** Eperisone hydrochloride can remarkably relieve the dystonia and increase the clinical safety.

KEY WORDS: eperisone hydrochloride; benzhexol hydrochloride; clonazepam; spastic cerebral palsy; myodystony

小儿脑性瘫痪简称脑瘫, 是指因不同原因在胎儿或婴幼儿时期所致的进展性脑损伤, 主要表现为姿势与中枢运动障碍, 同时可伴有认知、行为等障碍的一类疾病, 该病是儿童身体残疾的常见原因之一^[1]。研究^[2]发现, 该病主要与核黄疸、早产、体质量过低、脑缺血缺氧、先天性脑发育异

常、产伤及先天性感染有关。一旦发现脑性瘫痪, 需要及时治疗, 以免病情进展而造成患儿终身残疾, 给患儿的家庭及整个社会带来负担^[3]。近年来, 随着医疗技术水平的不断进步, 低体质量儿与早产儿的病死率显著降低, 但脑瘫患儿的发生率却显著上升, 因此临床需重视脑瘫的早诊断、早

治疗^[4]。目前,临床将脑瘫分为 3 个类型,即痉挛型(包括双瘫、偏瘫、四肢瘫)、共济失调型及混合型、不随意运动型(包括徐动、张力障碍)。足月状态下的脑瘫患儿普遍为痉挛型脑瘫,这也是早产儿脑瘫中第二常见的类型。痉挛型脑瘫患儿肌张力异常增高,表现为运动功能障碍与姿势异常,严重影响患儿的粗大运动功能发育及日常生活适应能力。目前常用的降低痉挛性脑瘫患儿肌张力的药物包括盐酸乙哌立松、盐酸苯海索以及氯硝西泮等,本研究比较了这几种药物对痉挛性脑瘫患儿的临床治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月收治的 84 例痉挛性脑瘫患儿作为研究对象,按照随机数字表法将其分为 I 组、II 组、III 组各 28 例。I 组中,男 19 例,女 9 例,年龄 10 个月~5 岁,平均 (2.56 ± 1.24) 岁,病程 3 个月~2 年,平均 (1.12 ± 0.34) 年,其中偏瘫 10 例、双瘫 13 例、四肢瘫 5 例;II 组中,男 16 例,女 12 例,年龄 10 个月~4 岁,平均 (2.08 ± 0.57) 岁,病程 2 个月~2 年,平均 (1.16 ± 0.25) 年,其中偏瘫 9 例、双瘫 12 例、四肢瘫 7 例;III 组中,男 15 例,女 13 例,年龄 9 个月~4 岁,平均 (2.11 ± 0.43) 岁,病程 2 个月~3 年,平均 (1.45 ± 0.18) 年,其中偏瘫 8 例、双瘫 14 例、四肢瘫 6 例。3 组患者上述一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院医学伦理委员会审核批准。入选标准:① 患儿符合中国第 9 届全国小儿脑性瘫痪康复学术会议制定标准^[5];② 病程 ≥ 1 个月;③ 认知能力较好;④ 本次研究已告知患儿监护人知情同意;患儿监护人对于本次研究态度积极,可以完全配合相关治疗与调查。排除标准:① 伴有神经系统疾病或其他先天性疾病;② 正在接受其他影响神经系统药物治疗者;③ 有视力或听力障碍者,或存在精神障碍性疾病;④ 有脑瘫手术史;⑤ 关节固定畸形;⑥ 重症肌无力等神经肌肉接头传递障碍性疾病。

1.2 方法

3 组儿童均接受康复治疗和药物治疗方案。康复治疗:通过 Bobath 法与 Vojta 法实施治疗。药物治疗:I 组给予盐酸乙哌立松片[卫材(中国)药业有限公司,规格 50 mg,国药准字

J20030043]15~25 mg,餐后口服,3 次/d,疗程为 8 周。II 组给予盐酸苯海索(湖南中南制药有限公司,规格 2 mg \times 100 片,国药准字 H43021062),初起用量为 1~2 mg,以后每 3~5 d 将药量增加 2 mg,直到取得满意疗效,且无药物副反应,疗程为 8 周。III 组给予氯硝西泮治疗(江苏恩华药业股份有限公司,规格 2 mg,国药准字 H10930004),体质量不足 30 kg 且年龄在 10 岁以下的患儿初始用量为 0.01~0.03 mg/(kg \cdot d),分 2~3 次口服,之后每 3 d 将药量增加 0.25~0.5 mg,至 0.1~0.2 mg/(kg \cdot d),疗程为 8 周。

1.3 观察指标

观察 3 组患儿的治疗效果、治疗前后肌张力变化情况以及不良反应情况。① 不良反应观察指标:头昏或嗜睡、共济失调、胃肠道状况、行为紊乱、神经反常反应、肌力减退等。② 治疗效果^[6]:显效,指被动屈曲角度已恢复正常,或者改善 $> 20^\circ$;有效,指被动屈曲角度改善 $10 \sim 20^\circ$;无效,指被动屈曲角度增加 $< 10^\circ$ 。③ 肌张力:采用 Ashworth 痉挛 5 级法评价 3 组患儿肌张力情况^[7]。未提高肌张力,且患儿肌肉紧张度明显提高,计 0 分;肌张力有轻度提升,计 1 分;肌张力有中度提升,计 2 分;肌肉紧张度提升,计 3 分;受累处肌张力过大,致使关节被动屈曲时十分僵直,无法完成运动,计 4 分。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对本研究数据进行处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间对比行 t 检验,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间对比行 χ^2 检验,多组间对比行 F 值检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果对比

I 组的治疗效果显著优于 II 组和 III 组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组治疗效果对比 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
I 组	28	19(67.86)	8(28.57)	1(3.57)	27(96.43)
II 组	28	12(42.86)	8(28.57)	8(28.57)	20(75.00)*
III 组	28	13(46.43)	9(32.14)	6(21.43)	22(78.57)*

与 I 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后肌张力变化情况对比

治疗前,各组肌张力水平无显著差异($P <$

0.05); 治疗后, 3 组患儿肌张力均有所好转, 但 I 组和 III 组的肌张力评分显著低于 II 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后肌张力情况对比 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
I 组	28	4.61 ± 0.73	2.17 ± 0.13 *
II 组	28	4.62 ± 0.75	3.11 ± 0.37
III 组	28	4.59 ± 0.41	2.32 ± 0.35 *

与 II 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 各组治疗前后不良反应发生率对比 [$n(\%)$]

组别	n	头昏或嗜睡	行为紊乱	共济失调	胃肠道反应	肌力减退	神经反常反应	合计
I 组	28	1(3.57)	0	0	0	0	0	1(3.57) *#
II 组	28	1(3.57)	0	1(3.57)	1(3.57)	0	0	3(10.71) *
III 组	28	3(10.71)	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	8(28.57)

与 III 组比较, * $P < 0.05$; 与 II 组比较, # $P < 0.05$ 。

势反射异常, 并可伴有癫痫、智力障碍以及语言、听力与视觉功能障碍^[8]。此外, 脑瘫所致的残疾在临床十分常见。随着医疗技术水平的不断提高, 许多低出生体质量儿、早产儿、高危儿、重度窒息和黄疸患儿的存活率得到了明显提升^[9]。然而, 这些患儿出现的脑损伤可导致脑瘫, 因此, 至今脑瘫的发病率下降并不明显。在脑性瘫痪中, 痉挛性脑瘫的发生率为 60% ~ 70%。临床研究^[10]发现, 痉挛性脑瘫患儿存在肢体肌张力增高状态, 致使肢体活动受到限制, 表现为姿势异常, 给其正常运动带来了严重的影响。同时, 肢体活动障碍也降低了儿童的运动功能与生活质量, 对其家庭与社会造成沉重负担, 而增高的肌张力也是临床康复医师在治疗患儿的过程中面临的主要问题^[11]。

脑瘫患儿的肌张力障碍主要是全身或节段性, 局灶性很少见。脑瘫儿童局灶性肌张力障碍, 肉毒杆菌毒素注射是其目前最有效和常用的方法^[12]。全身性肌张力障碍的治疗主要包括口服药物治疗、鞘内注射巴氯芬和应用抗癫痫药物来降低肌张力, 但鞘内注射巴氯芬的成本相对较高, 在中国难以推广^[13], 而包括苯二氮卓类药物如氯硝西洋、卡马西平、苯妥英等在内的抗癫痫药物主要对阵发性肌张力障碍有效, 但缺乏有循证依据及推荐治疗的证据。口服药物主要包括抗胆碱能药物和多巴胺能药物, 最常用的苯海索是一种中枢抗胆碱能药物, 其对原发性或继发性肌张力障碍的治疗效果已得到了肯定^[14], 许多研究证实了其在病因学和临床应用中的有效性, 但不良

2.3 治疗前后不良反应发生情况对比

治疗期间, III 组不良反应发生率最高, I 组不良反应发生率最低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

脑瘫是一组进展性脑损伤和发育缺陷所致的综合征, 表现为中枢性运动异常、肌张力障碍、姿

反应限制了其使用。盐酸乙哌立松是一种中枢性肌肉松弛剂, 在成人中已经用于改善肌张力, 但用于脑瘫患儿的报道甚少。

综合来看, 氯硝西洋、盐酸苯海索、盐酸乙哌立松是 3 种药效相对显著的药物, 本研究将 84 例小儿痉挛性脑瘫患儿分为 3 组, 采用不同药物治疗, 结果显示, 盐酸乙哌立松组的总有效率以及肌张力改善情况均优于其他 2 组。分析原因, 盐酸乙哌立松是一种中枢肌肉松弛剂, 其在中枢神经系统发挥作用, 对肌肉传统入神经活动与 γ -运动神经元冲动进行抑制, 可有效改善骨骼肌紧张状态^[15]。然而, 盐酸乙哌立松不会在肌梭发挥作用, 而是将 γ 系统作为介导, 进一步降低肌梭的敏感性。此外, 盐酸乙哌立松还可调节肌肉血液供应, 并具有镇痛、抗眩晕功效, 且此药无镇静、催眠作用, 能够有效提高随意运动功能, 抑制疼痛反射, 以免发生肌强直的不良反应。此外, 本研究发现, 氯硝西洋的肌张力改善效果仅次于盐酸乙哌立松, 主要原因是氯硝西洋属于苯二氮卓类衍生物, 其具有高脂溶性, 易于通过人体的血脑屏障^[16], 对神经系统所产生的抑制作用与苯二氮卓类药物相似, 其主要药理学机制为通过对神经细胞内氯离子内流进行加速, 促进细胞超极化, 从而削弱神经细胞的兴奋性, 此外氯硝西洋还可放松中枢肌肉并对中枢神经系统产生抑制作用^[17]。本研究中, 苯海索缓解肌张力障碍的效果最差。此外, 氯硝西洋的毒副反应发生率最高, 不良反应主要包括中枢性不良反应和外周抗胆碱能作用^[18]。儿童不良反应的发生也与氯硝西洋的剂

量和疗程有关。虽然苯海索也有一些不良反应,但患儿容易耐受。

综上所述,痉挛性脑瘫患儿应用盐酸乙哌立松治疗,可有效调节肌张力,改善异常姿势与运动功能,更好地接受康复治疗,不良反应发生率低,临床应用前景较好。本研究尚存在一定的不足之处:① 本研究仅收集干预前至干预结束时的数据,未来的研究还应评估干预的长期影响,以确定该干预措施是否会长期受益。② 评价本研究的效果时未分析生理指标,后续研究中应加入客观指标,使研究更加科学与严谨。③ 儿童脑瘫的病因复杂,各种原因或病情的患儿的治疗过程、费用和预后不同。本研究仅限于样本采集点等的局限性,难以细化和平衡样本采集,入组样本并不能代表整个脑瘫人群,未来需扩大研究范围,增加样本量,使研究成果更具代表性。

参考文献

- [1] 钟新. 小儿脑瘫患者康复综合治疗措施的应用效果分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(14): 228-229, 232.
- [2] 刘楠, 周涛, 朱建萍, 等. 良性癫痫伴中央颞区棘波变异型的临床特点及治疗策略[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(3): 228-232.
- [3] 石银涛, 段杰, 王绘军, 等. 自动固相萃取/液相色谱-串联质谱法测定血液中氯硝西洋及其代谢产物 7-氨基氯硝西洋[J]. 分析测试学报, 2014, 33(12): 1436-1440.
- [4] 张赟健, 邱鹏玲, 周水珍, 等. 儿童非惊厥性癫(痫)持续状态的脑电图评估[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9): 708-711.
- [5] 邹俊, 袁晨曦, 张志刚, 等. 盐酸乙哌立松、塞来昔布和甲钴胺三药联用在腰椎间盘突出症的疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(7): 774-776.
- [6] 孙武, 朱立国, 高景华, 等. 手法松解联合盐酸乙哌立松片口服治疗腰背肌筋膜炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(9): 23-26.
- [7] 王风波, 魏晓霏, 唐明薇. 悬吊运动疗法联合盐酸乙哌立松治疗颈源性头痛的临床效果[J]. 广西医学, 2017, 39(10): 1580-1581, 1587.
- [8] 林卫. 盐酸乙哌立松分别联合盐酸曲唑酮和盐酸阿米替林对慢性紧张型头痛的疗效及不良反应比较[J]. 海峡药理学, 2016, 28(11): 144-146.
- [9] 宋忠阳, 秦晓光, 方晓丽, 等. 郑氏“金鸡啄米”针法治疗小儿痉挛型脑性瘫痪后运动功能障碍临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(1): 23-27.
- [10] 史建钢, 谢青. 中西医结合疗法治疗小儿痉挛型脑瘫 70 例[J]. 西部中医药, 2015, 28(8): 104-106.
- [11] 吴明宇. 小儿痉挛型脑性瘫痪术后中药浴配合康复护理疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(5): 532-534.
- [12] 程洪燕, 梅妍, 杜宏伟. 柴胡舒肝散联合氯硝西洋治疗肝气郁结型焦虑症的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2407-2409.
- [13] 孙华明, 杨姝, 马佳. 丙戊酸镁与氯硝西洋联合治疗躁狂症的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(2): 157-159.
- [14] Park N, Lee J, Sung K H, et al. Design and validation of automated femoral bone morphology measurements in cerebral palsy[J]. J Digit Imaging, 2014, 27(2): 262-269.
- [15] Jaume-I-capo A, Martinez-Bueso P, Moya-Alcover B, et al. Interactive rehabilitation system for improvement of balance therapies in people with cerebral palsy[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2014, 22(2): 419-427.
- [16] Lundh D, Coleman S, Riad J. Movement deviation and asymmetry assessment with three dimensional gait analysis of both upper- and lower extremity results in four different clinical relevant subgroups in unilateral cerebral palsy[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2014, 29(4): 381-386.
- [17] 周陶成, 李飞, 童光磊, 等. 针刺配合运动训练治疗痉挛型脑性瘫痪临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 216-218.
- [18] 王育新, 王志敏, 沈德新, 等. 针刺联合中药药浴治疗痉挛型脑性瘫痪 68 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(3): 226-227.
- [16] 陈浩, 马涛, 陈彬, 等. 小剂量轻比重布比卡因用于高龄患者髋部手术的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(5): 447-450.
- [17] Routray S S, Raut K, Pradhan A, et al. Comparison of intrathecal clonidine and fentanyl as adjuvant to hyperbaric bupivacaine in subarachnoid block for lower limb orthopedic surgery[J]. Anesth Essays Res, 2017, 11(3): 589-593.
- [18] 夏秋, 杜奕鹏, 张旭, 等. 罗哌卡因复合芬太尼在老年膝关节置换手术腰硬联合麻醉中的应用效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(23): 5896-5897.
- [19] 候爱红, 王贤. 芬太尼联合布比卡因蛛网膜下腔麻醉在老年下肢手术中的效果观察[J]. 中国处方药, 2018, 16(3): 42-43.
- [20] Rahimzadeh P, Faiz S H R, Imani F, et al. Comparative addition of dexmedetomidine and fentanyl to intrathecal bupivacaine in orthopedic procedure in lower limbs[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 62-62.

(上接第 11 面)