

· 帕金森病与运动障碍性疾病 ·

肉毒毒素治疗运动障碍性疾病的研究进展

杨英麦 万新华

【关键词】 肉毒毒素类； 运动障碍； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.010

肉毒毒素(BTX)为革兰阳性厌氧芽胞肉毒梭菌在繁殖过程中产生的一种细菌外毒素。根据其毒性和抗原属性不同共分为A~G 7种血清类型,它们具有相似的化学结构和相对分子质量。其中,以A型肉毒毒素(BTX-A)之毒力最强、最稳定,易于生产、提纯和精制,因而最早被用于实验研究和临床实践。肉毒毒素的作用机制,是选择性地作用于外周胆碱能神经元末梢,抑制刺激性和自发性乙酰胆碱囊泡释放,从而引起注射局部肌肉短暂性麻痹。肉毒毒素的不同血清类型在细胞内的作用位点不同,但其生物学活性相似。运动障碍性疾病如帕金森病(PD)及帕金森综合征、肌张力障碍、震颤、亨廷顿病(HD)、面肌痉挛(HFS)、痉挛状态(spasticity)、抽动障碍、僵人综合征等,为神经科临床常见累及运动数量、运动表现及运动随意控制异常的一类异源性疾病;主要表现为多种形式的姿势异常及不自主运动,常使患者处于尴尬无助的境地,严重发作时可丧失正常工作和生活自理能力。运动障碍性疾病之发病原因和发病机制复杂多样,治疗方法亦较少。1980年,Scott^[1]首次报告注射A型肉毒毒素用于替代手术治疗斜视,之后随着肉毒毒素基础研究的不断深入,其临床治疗范围亦逐渐由眼科拓展至神经科、口腔科、康复医学、整形外科及美容等领域。在神经科方面,肉毒毒素主要用于治疗各种运动障碍性疾病、自主神经症状以及疼痛症状的控制等。选择适宜的靶肌肉,注射适量肉毒毒素能够迅速消除或缓解肌肉痉挛,改善肌肉异常收缩相关性疼痛、震颤、姿势异常、运动障碍等临床表现,从而提高患者生活质量。目前,国内外应用不同肉毒毒素制剂治疗多种运动障碍性疾病的临床研究报道

不断增加,其有效性和安全性也在临床实践中进一步获得证实。目前,市售A型肉毒毒素包括:(1)美国Botox[®](保妥适,美国加利福尼亚州欧文市Allergan Inc公司),100 U/支,2006年已在中国上市。(2)英国Dysport[®](英国伯克郡梅登黑德市Ipsen公司),500 U/支。(3)德国Xeomin[®],100 U/支。(4)国产注射用A型肉毒毒素(衡力,兰州生物制品研究所),50~100 U/支。美国Solstice Neurosciences公司生产的Myobloc为B型肉毒毒素(BTX-B)制剂。各种肉毒毒素制剂的效价有所不同,一般Botox、Dysport和Myobloc的等效剂量为1:(3~4):(50~100),国产衡力和德国Xeomin的效价与美国Botox类似。在本文中,我们将回顾近年国内外应用肉毒毒素治疗运动障碍性疾病的相关文献,并对肉毒毒素常见适应证的治疗进展进行综述。

一、痉挛性斜颈

痉挛性斜颈(CD)是临床上最为常见的局灶性肌张力障碍之一。主要表现为头颈部不自主扭转、侧倾、前屈和后仰动作,同时伴有姿势性震颤、某些特定的运动不能及相应肌肉痉挛性疼痛等症状与体征,临床上相似的异常姿势可能是不同肌肉与其拮抗肌收缩组合的结果,以头夹肌、胸锁乳突肌、斜角肌、斜方肌及肩胛提肌等受累常见。大多数患者肌电图异常活动范围比临床表现更为广泛复杂,这也部分解释了选择性切断相关神经和(或)肌肉治疗痉挛性斜颈效果欠佳的原因。迄今为止,已经发表的有关肉毒毒素治疗痉挛性斜颈的临床研究有近百项,其中痉挛性斜颈是该制剂治疗范围中临床研究最多、循证医学证据最为充分的适应证之一。目前,大多数治疗指南均推荐肉毒毒素肌肉注射为痉挛性斜颈的一线治疗药物^[2-4];其有效率可达60%~90%,不同制剂的疗效相当,一般注射后7~10 d开始起效,而临床疗效的稳定需3周以上,有效

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通信作者:万新华(Email:wanhx@pumch.cn)

期为 3~6 个月^[5-6]。治疗后大多数伴随症状如震颤、肌肉疼痛亦得到缓解。常见并发症包括注射部位及其周围组织疼痛、颈肌无力和吞咽不适,有 20%~30% 患者肌肉注射后可产生不同程度的吞咽困难,但症状不严重且可自行恢复,此与 A 型肉毒毒素通过血液循环及其他周围和中枢机制向咽肌扩散、渗透有关^[7]。约 15% 患者对首次注射反应欠佳,其中 1/2 经过调整剂量和(或)改变注射部位后可产生疗效^[8]。近年更为关注不同肉毒毒素制剂长期治疗的有效性和安全性。在 Truong 等^[9]报告的 Dysport 疗效研究的两个阶段中,第 1 阶段采用随机双盲安慰剂对照研究,受试者接受 Dysport(500 U)肌肉注射或安慰剂治疗,观察西多伦多痉挛性斜颈评价量表(TWSTRS,即改良痉挛性斜颈评价量表)评分的变化,结果显示,治疗第 4 周时 Dysport 治疗组痉挛性斜颈患者 TWSTRS 总评分显著改善($P < 0.001$),同时次要评价指标如 TWSTRS 分量表评分、视觉模拟评分(VAS),以及患者和研究者的总体症状评分均显著改善,疗效共维持 12 周。在第 2 阶段的开放性试验中,受试者接受多达 4 次的 Dysport 肌肉注射,平均观察 51.90(3.90~94.00)周,治疗后 TWSTRS 总评分及分量表评分获得显著改善,提示 Dysport 安全性和耐受性良好。一项观察 207 例痉挛性斜颈患者 A 型肉毒毒素疗效的长期随访结果显示,肌肉注射治疗(6.70 ± 3.50)年后, Dysport 组[(389 ± 144) U]和 Botox 组[(145 ± 44) U]患者疗效及药物不良反应发生率相似,血液中产生抗体概率均低于 2%^[10]。此外,B 型肉毒毒素制剂的临床研究亦同样显示出良好的疗效和安全性,且对部分 A 型肉毒毒素耐药者有效。许多研究业已证实,A 型和 B 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈患者无论疗效维持时间还是不良反应(注射部位疼痛、吞咽困难及中至重度口干)发生率均无显著差异,其中 B 型肉毒毒素对以疼痛为主诉的患者疗效更佳,故推荐为首选药物,但该剂型注射后轻度口干发生率略高于 A 型肉毒毒素^[11-13]。德国 Xeomin 为高度纯化的 A 型肉毒毒素,推测其产生抗体概率可能低于其他 A 型肉毒毒素。Benecke^[14]应用 Xeomin 制剂治疗 100 例痉挛性斜颈患者,其中 50 例无肉毒毒素注射史,另 50 例则至少应用过 Botox、Dysport 或 Myobloc 中的两种,随访观察两年显示,Xeomin 持续有效,于血液中未检测到中和抗体产生。

影响疗效的主要因素是注射部位和注射剂

量。目前尚无规定的剂量选择标准,一般依据痉挛肌肉数目、收缩强度和所用剂型而定,Botox 200 U 或 Dysport 500 U 为常用注射剂量^[15]。可根据临床医师的经验选择靶肌肉,同时结合个体化差异,通过肌电图检查结果协助判断靶肌肉,有助于提高痉挛性斜颈的疗效^[16]。在影像学定位引导下进行肌肉注射更为科学,采用超声、CT 和 MRI 对颈部(C₃₋₇)肌肉进行定位有助于明确受累肌肉,从而指导临床治疗^[17-18]。治疗继发失效主要归因于血液中产生中和抗体,与注射剂量大、注射间隔时间短、频繁追加剂量有关。因此,建议尽量采用能够减少免疫耐受的治疗方法,诸如应用抗原性低的肉毒毒素制剂、最小有效剂量,以及尽可能延长注射间隔时间^[19],重复注射间期应不少于 3 个月^[20]。肉毒毒素尚可与肌肉松弛药等口服药物,或心理治疗、物理治疗和外科手术联合应用。

二、眼睑痉挛

眼睑痉挛(BS)是另一成人常见的原发性局灶型肌张力障碍。由于眼轮匝肌不自主收缩,导致双侧眼睑间断或持续性闭合,严重者可导致“功能盲”;同时伴面部其他肌肉如皱眉肌、鼻旁肌受累,少数患者甚至伴有咀嚼肌、颈咽部肌肉受累,称为颅-颈肌张力障碍。临床症状常因精神紧张和光照而加重,卧位时减轻或消失;眼内异物感、眼干或流泪亦为常见主诉。有些特定动作可以缓解痉挛,例如说话、唱歌、张口、咀嚼或压迫眉弓等,称为“感觉诡计(sensory trick)”。发病年龄以 50~70 岁高发,女性多于男性;三叉神经系统敏感化在眼睑痉挛发病过程中起重要作用。眼睑痉挛是美国食品与药品管理局(FDA)最早批准的肉毒毒素注射治疗的适应证之一。根据随机双盲对照临床试验患者自我评价、医师客观检查,以及治疗前后影像学资料的比较,业已证实 A 型肉毒毒素对眼睑痉挛具有显著疗效^[5],治疗有效率达 70%~90%,可使约 50% 患者重获视功能正常或接近正常^[5]。采用交叉试验或平行设计方法比较肉毒毒素制剂 Dysport 与 Botox 或 Xeomin 与 Botox 对眼睑痉挛患者的疗效,显示各种制剂的疗效维持时间、追加剂量、药物起效时间和不良反应均无差异^[21-23]。据 2001 年美国眼科协会(AAO)公布的 Meta 分析结果,50 项开放性临床研究共 5000 例眼睑痉挛和面肌痉挛患者入组,治疗有效率逾 90%,重复注射疗效可持续 10 年以上且无明显药物不良反应^[24]。不同文献统计数据所存在的较

大差异,主要由评价方法而非治疗技术所致。常规注射部位为眼轮匝肌,基本选择 4 点注射,眼轮匝肌眶部两点,另外两点分别邻近内眦和外眦,有时增加下眼睑外侧和邻近中间部位;肉毒毒素注射在睑板前区,可使疗效维持时间更长^[25-26]。单眼常规注射剂量: Botox 20 U 或 Dysport 40 U 或 Myobloc 和(或) Neurobloc 1250 U,从注射至起效潜伏期为 2~5 d,疗效可持续 3~4 个月;不良反应发生率低于 10%,包括眼干、眼睑下垂、视物模糊、复视、眼睑闭合障碍、流泪、局部血肿等,可于数周内消失^[27]。

三、面肌痉挛

面肌痉挛以单侧、发作性面神经支配肌肉的同步性痉挛为特征。病因多为面神经颅后窝段或其远端受扭曲血管压迫,发生脱髓鞘致异位冲动沿面神经传导,产生半侧面肌不随意同步收缩,常伴轻度面肌无力,应注意与面肌蠕动、面瘫后面神经错位再生所引起的连带动作等鉴别。面肌痉挛亦是美国食品与药品管理局最早批准的肉毒毒素注射治疗的适应证之一。肉毒毒素注射治疗对面肌痉挛的有效性和安全性已为许多开放性临床试验和少数随机对照临床试验所证实,但由于外科减压术的优越疗效,肉毒毒素对面肌痉挛的治疗仅为 C 级推荐^[2]。注射部位常为眼轮匝肌、额肌、皱眉肌、颧大小肌、颊肌、颞肌或降口角肌等。不宜施行口轮匝肌注射以防止口角下垂及流涎。据文献报道,约 90% 以上患者治疗有效,常规治疗剂量为 25~50 U (衡力或 Botox),平均起效时间 3~5 d,疗效维持 3~4 个月,间隔 3~6 个月重复注射^[28]。常见不良反应包括口角下垂、流涎、眼睑下垂、复视等,原存在某种程度面肌无力的患者则更易发生面瘫、暴露性角膜炎等并发症。注射部位的选择个体差异性较大,需根据患者的临床表现制订个体化方案^[28-30]。Defazio 等^[30]的多中心临床研究结果显示,65 例面肌痉挛患者随访 10 年,第 1 和第 10 年疗效相似,症状缓解率高达 95%,疗效维持时间平均 12.60 周,且随治疗次数的增加治疗相关不良反应的发生率显著降低;同时尚可减少非运动症状如流泪、眼干、面部感觉异常和耳内滴答声等^[29]。

四、局灶型肢体肌张力障碍

局灶型肢体肌张力障碍(focal limb dystonia)以职业性痉挛为代表,书写痉挛或音乐家痉挛较为常见,过度书写或疲劳训练为诱发因素。一般隐匿起病,进展缓慢,主要表现为手部精细复杂动作受累,

当书写或演奏时即出现手部肌群的痉挛和不协调运动,以致动作僵硬,甚至完全书写或演奏不能;而其他粗大动作则不受影响。可同时伴有肌肉疼痛和前臂紧缩感,少数患者伴有震颤。其临床表现形式复杂多样,目前尚无有效的药物治疗或确定的手术方式。临床研究以开放性治疗观察为主,仅有少数随机双盲对照临床试验探讨肉毒毒素对书写痉挛的治疗效果。Kruisdijk 等^[31]进行的随机双盲安慰剂对照临床试验,根据临床检查选择靶肌肉,对肉毒毒素治疗无反应或反应不明显的书写痉挛患者 1 个月后再次治疗。主要观察指标为患者继续治疗的意愿,结果显示,肉毒毒素治疗组 70% 患者要求继续注射而安慰剂组仅 32% ($P=0.03$);次要观察指标包括视觉模拟评分、症状严重程度评分、书写痉挛评分和书写速度测验,肉毒毒素治疗组患者这些指标均显著改善,但功能状态量表评分无改善。Somma-Mauvais 等^[32]对接受为期 14 年治疗的 119 例书写痉挛患者进行总结:肉毒毒素 Dysport 联合物理治疗组患者平均年龄 43 岁(18~85 岁),61.60% 患者痉挛症状获得改善,而单纯肉毒毒素治疗组患者改善率仅 31.90%。其结论,桡侧腕屈肌,第 2、3 指深屈肌和拇长屈肌注射效果较好,疗效取决于精准的注射定位,以及注射者、物理治疗师和患者的良好配合。职业性痉挛最常注射的部位是手和前臂肌肉,因其肌腹薄且肌肉多交叉重叠,要求获得靶肌肉的神经肌肉阻滞效应而又不引起非靶肌肉无力,故需要操作者具备丰富的临床经验,包括合理的药物剂量和注射肌肉的选择,需借助肌电图或电刺激仪引导^[33-34]。推荐注射剂量为:每块肌肉 10~100 U (Botox),总剂量 < 300 U/次,治疗后 36%~80% 患者至少可达中度改善^[5];对伴随疼痛患者的缓解率较高,一般注射 2 周后疗效达峰值,症状改善可持续 3~4 个月,个别长达 1 年^[5]。常见并发症为注射局部短暂无力(50%),或局部淤斑、疼痛等。

其他类型的肢体肌张力障碍包括不同原因所致的自发性蹠趾(striatal toes)或屈趾等,对肉毒毒素治疗亦有良好疗效。

五、喉部肌张力障碍

喉部肌张力障碍又称痉挛性构音障碍,主要表现为讲话费力,痉挛性发音,呈窒息、喘息样,并伴有发音断续和不同程度喉部痉挛性疼痛;放松时症状缓解,精神紧张时加重。好发年龄为 30~50 岁,女性多见;缓慢起病,呈渐进性加重。治疗药物包

括苯海索(安坦)、卡马西平、托吡酯(妥泰)及苯二氮革类药物,肉毒毒素局部肌内注射亦有效。约 80% 以上的痉挛性构音障碍患者表现为声襞内收肌痉挛(ADSD),发声特征为紧张-窒息音,发声断断续续;少数患者呈现外展肌痉挛(ABSD),声音中断伴呼吸音低;混合型则二者兼有。讲话困难严重影响患者生活质量,口服药物疗效欠佳,而肉毒毒素肌内注射治疗可改善发声症状。随机双盲安慰剂对照临床试验结果已经显示,A 型肉毒毒素可以改善喉部肌张力障碍患者的发声功能^[35],肉毒毒素注射 30 min 内避免发声,可显著延长临床疗效^[36]。Meta 分析也肯定了肉毒毒素治疗痉挛性构音障碍的有效性,总体改善率在 97% 以上,疗效维持时间平均 15 周^[37-39]。不同操作者选择注射的部位有所不同,声襞内收肌痉挛患者一般选择单侧或双侧甲杓肌和环杓侧肌作为注射点,双侧注射并发症发生率高于单侧,可诱发气息声和声嘶^[40];注射途径包括经皮、鼻、口,以及肌电图或间接喉镜引导下注射。Bielamowicz 等^[41]观察 15 例外展肌痉挛患者分别经皮和内窥镜引导下注射肉毒毒素的疗效,未发现明显差异,他认为操作医师应根据具体情况选择自己熟悉的注射途径。关于注射剂量,早期文献报道的治疗剂量较大,而近年则推荐小剂量治疗,例如双侧注射 Botox 0.50 U 或 Dysport 1.50 U,疗效欠佳者可增加剂量^[42];平均剂量为 Botox 0.75 ~ 1.00 U 或 Dysport 2 ~ 3 U^[43]。肉毒毒素常见不良反应包括气息声、哽噎感、声嘶和少见的吞咽、呼吸困难等。

六、痉挛状态

痉挛状态是上运动神经元损害后的常见临床表现,为 γ 运动神经元兴奋性升高所致,与肌张力障碍的共同之处,是均表现为肌肉过度不自主收缩。发病原因包括脑瘫、脑卒中、颅脑创伤、多发性硬化、脑或脊髓肿瘤,以及各种原因导致的脊髓损伤。若痉挛严重且持续时间过长,不但影响运动功能的恢复还可以导致相应关节僵硬,乃至畸形。已有许多开放性或随机双盲安慰剂对照临床试验从痉挛严重程度、机体功能、日常生活活动能力(ADL)、患者主观症状及看护者评价等多方面,对肉毒毒素治疗痉挛状态的适应证和治疗价值进行评价,大多数研究结果均显示,肉毒毒素对降低肌张力和改善被动运动有效,少数试验表明对改善主动运动亦有一定作用^[44]。鉴于肉毒毒素肌内注射对成人及儿童痉挛状态治疗的有效性和安全性,目前

已作为治疗选择中的 A 级推荐证据^[45]。

上肢痉挛状态可使上肢受限于屈肘、屈腕及旋前的位置,除影响功能活动外,还可影响穿衣、清洁手掌并引起疼痛。虽然肉毒毒素治疗可以减轻肌肉痉挛使肢体被动活动范围扩大,但不一定能够同时获得手主动运动功能的改善,因此需慎重选择注射治疗的适应证。以下两种情况可能更易获得功能改善:(1)肌肉痉挛的同时仍保留伸肌自主活动能力。(2)严重痉挛状态导致手臂姿势异常或护理困难。主要注射部位为肱二头肌、指深屈肌、指浅屈肌,以及桡侧和尺侧腕屈肌。常见下肢痉挛状态有两种:一种为腓肠肌-比目鱼肌痉挛,是导致足下垂和步态异常的主要原因;肉毒毒素注射治疗的主要目的是改善步态、缓解足下垂和跟腱挛缩,同时减轻因肌肉痉挛导致的疼痛使穿戴矫形器更为舒适;主要注射部位为腓肠肌(内侧头和外侧头)、比目鱼肌和胫骨后肌。另一种是下肢内收肌痉挛,肉毒毒素注射治疗可以缓解髋关节内收、内旋动作,使看护者更容易为患者清洁会阴部和置入导尿管,并减轻因内收肌群痉挛所引起的疼痛;注射部位为大收肌、长收肌和短收肌;适用范围为脊髓损伤致双侧下肢痉挛性截瘫,通常采用双侧内收肌注射治疗。脑卒中后痉挛的治疗时机十分重要,以发病后 3 ~ 12 个月疗效最佳^[45]。肉毒毒素注射可以选择性地减少肌痉挛且无镇静、乏力等全身不良反应,因此疗效优于口服解痉药^[44,46-49]。脑瘫是围生期各种疾病或损伤导致的上运动神经元功能障碍,在患儿成长过程中肌张力过高,导致长骨变形、关节不稳,甚至关节固定挛缩,从而影响运动功能。近年来,有关腓肠肌注射肉毒毒素治疗脑瘫患儿马蹄足的证据比较充分,其适应证为:(1)运动障碍主要因主动肌与拮抗肌力量失衡所致,痉挛的主动肌相当有力且可识别。(2)若有效地使痉挛的主动肌松弛后拮抗肌足以控制活动,或关节活动范围适当增加后拮抗肌有恢复收缩的能力。(3)无固定的关节畸形。由于 A 型肉毒毒素可择性地使受累肌肉无力、逆转肌张力平衡而发挥治疗作用,故仅适用于继发于肢体痉挛状态的动力性关节畸形,对于符合治疗适应证的患者,可获得中度至显著功能改善^[50-52]。肌内注射剂量通常根据患者肌肉痉挛程度、肌容积、痉挛发生时间、体质量、既往治疗反应等因素进行调整,一般成人最大剂量 400 ~ 600 U(衡力或 Botox),儿童 12 ~ 15 U/kg^[53-54]。推荐应用肌电图和

电刺激仪引导以提高肌肉定位的准确性,从而提高疗效。肉毒毒素治疗的个体化原则至关重要。且痉挛状态继发于锥体束损害,可同时合并肌无力;肉毒毒素在缓解肌痉挛的同时亦可使肌无力加重,仅消除肌痉挛不一定能够改善其功能状态。因此,是否应用肉毒毒素治疗痉挛状态必须根据患者具体情况而定。

七、抽动障碍

抽动障碍是一种病因不明、具有明显遗传倾向的神经精神疾病。常于儿童期发病,主要表现为反复发作、不自主运动性抽动或发声性抽动,可伴有注意缺陷多动障碍(ADHD)、强迫障碍、情绪障碍等行为障碍。早期的开放性临床试验结果显示,肉毒毒素可明显降低注射部位运动性抽动和发声性抽动的强度和频率,大部分患者感觉强迫症状减轻或完全消失,部分患者伴发的行为障碍也可有所缓解,学习和日常生活活动能力相应改善^[55]。一项对 35 例伴抽动障碍患者的观察显示,接受 115 次治疗后最佳改善均值为 2.80(0 为无效,4 为显效),平均疗效可持续 3.40 个月(最长为 10.50 个月);平均起效时间 3.80 d(最长为 10 d);肉毒毒素治疗后 84%(21/25)感觉强迫患者症状显著改善^[54]。一项随机双盲安慰剂对照临床试验对肉毒毒素治疗 18 例单纯运动性抽动患者的疗效进行观察,结果显示,肉毒毒素治疗组患者抽动频率和感觉强迫评分显著降低,而严重程度评分、疼痛评分和患者整体印象评分等项指标,与安慰剂组之间无显著差异^[56]。

肉毒毒素针对的抽动障碍相对局限,主要是抽动部位易于注射的单纯运动性抽动,以头面部、颈部或肩臂部抽动患者治疗效果较好;如果患者抽动部位广泛、抽动形式复杂多变则不适宜采用肉毒毒素治疗。注射部位和剂量需根据抽动部位、患者年龄、抽动范围及抽动强度等因素决定,一般选择抽动最为明显的 1~3 块肌肉进行注射,剂量可对比相同部位肌张力障碍的治疗剂量。不良反应为注射局部无力和疼痛,但可自行好转^[57]。

八、震颤

震颤是主动肌与拮抗肌交替或同步收缩产生的振荡动作,临床常见的震颤有原发性、小脑性及帕金森病震颤等。开放性临床试验提示,肉毒毒素注射对难治性震颤有效,可用于累及手或头部的帕金森综合征及特发性震颤。肉毒毒素对各种震颤治疗的有效率达 67%,峰值效应平均持续 10.50 周,

可用于控制常规口服药物治疗无效的震颤^[2]。有临床试验表明,肉毒毒素治疗上肢震颤疗效较好,Jankovic 等^[58]观察 25 例上肢震颤患者,震颤程度评分 2~4 分(中至重度),于震颤较重的上肢屈肌和伸肌注射 50 U Botox,无效者 4 周后再次注射 100 U Botox;共随访 16 周,定期评价患者静止性、姿势性和动作性震颤。试验终点时,Botox 组患者震颤评分较安慰剂组显著改善,姿势性加速度测量震颤幅度显著下降;尽管震颤症状缓解但功能评分并未提高。Botox 组患者均出现一定程度的手指无力,但未发生严重或不可逆性不良事件。在 Brin 等^[59]开展的一项多中心随机双盲安慰剂对照临床试验中纳入 133 例特发性震颤患者,分别于腕屈肌和腕伸肌注射 50 U 或 100 U Botox,随访 4 个月时姿势性震颤显著改善,但动作性震颤及功能评价仅获得轻微改善。上述两项研究均为 II 级临床试验,采用严格设定注射剂量及注射部位的治疗方案,而在临床实践中根据患者震颤形式选择个体化方案,可极大地优化疗效并避免药物不良反应。因此,建议减少前臂伸肌的注射剂量以减少指、腕下垂的风险^[2]。

九、肉毒毒素的其他适应证

肉毒毒素还可用于治疗迟发性运动障碍的流涎和舌肌运动障碍^[60-62],对帕金森病的相关症状与体征亦有效,诸如肢体肌张力障碍、眼睑痉挛、张睑失用、斜颈、驼背、手及下颌震颤、肌强直(肩部疼痛)、步态冻结、流涎、脂溢性皮炎、多汗、膀胱活动过度等^[63-64]。还可治疗腭肌阵挛(palatal myoclonus)或伴他觉性耳鸣。腭肌收缩导致特征性滴答声,通常为双侧,发生频率为 40~240 次/min,经口注射肉毒毒素至硬腭后缘腭帆张肌可明显缓解或完全消除症状^[65]。一般有效注射剂量 5~10 U(衡力或 Botox)。不良反应是可能引起短暂性腭咽功能障碍,导致鼻音、流涕和咽鼓管功能失调,一般持续 2~4 周。

十、关于中和抗体的形成

肉毒毒素免疫学特性尤其令人关注。因为毒素的生物活性可被循环抗体灭活而使重复注射无效。多次注射产生抗体的概率随着注射剂量和频率的增加而增大,主要发生在累积注射剂量较大且反应欠佳的患者。根据以往文献报道,4.30%~10.50%注射剂量较大的痉挛性斜颈患者易产生中和抗体;而治疗眼睑痉挛和面肌痉挛的常规剂量可能低于免疫系统的识别阈值。最近报道的一项检

测血清 Botox 抗体形成的多中心前瞻性开放性临床试验共观察 326 例新诊断的痉挛性斜颈患者,采用鼠保护分析法(MPA)检测血清中和抗体,以及额肌抗体测验(FTAT)或单侧皱眉肌注射(UBI) 20 U Botox 检测是否存在肉毒毒素临床抵抗,其中 251 例(76.99%)完成试验,平均注射肉毒毒素 9 次,平均注射剂量 148.40 ~ 213.00 U/次,平均治疗时间 2.50 年(3.20 个月 ~ 4.20 年),仅 4 例患者血清抗体检测呈阳性反应,其中 3 例对治疗继发失效,另 1 例仍然有效^[66]。Lange 等^[67]采用高敏感鼠膈神经-偏侧膈分析法(mouse phrenic nerve-hemidiaphragm assay)检测 503 例 A 型肉毒毒素继发失效患者血清中和抗体的情况,224 例(44.53%)血清中和抗体呈阳性反应,所得结论:血清中和抗体的产生与注射剂量较大、注射间期较短有关,而与所用剂型无关。产生 A 型肉毒毒素血清中和抗体的患者,改用 F 型肉毒毒素、B 型肉毒毒素或其他血清型肉毒毒素可以维持疗效,有些患者对 A 型肉毒毒素的记忆性免疫反应可消退,再次注射 A 型肉毒毒素仍可发挥治疗作用。

综上所述,研究进展进一步肯定了肉毒毒素肌内注射对诸多运动障碍性疾病治疗的有效性和安全性,其应用日益广泛。既往的临床研究为我们积累了丰富的治疗经验,但也存在一些问题有待解决,例如,对治疗部分疾病的循证医学证据不足、疗效的个体化差异、缺乏规范化的操作指南、如何延长疗效持续时间并避免血清中和抗体的产生等。肉毒毒素局部肌内注射作为一种安全、简便、有效、可靠的治疗方法已经极大地改变了部分运动障碍性疾病患者的长期预后。

参 考 文 献

- [1] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 1980, 87: 1044-1049.
- [2] Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence - based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70:1699-1706.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南. *中华神经科杂志*, 2008, 41:570-573.
- [4] 王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:216-220.
- [5] Jankovic J. Treatment of dystonia/Watts RL, Koller WC. Movement disorders. New York: McGraw-Hill, 1997: 443-454.
- [6] Wan XH, Tang XF, Wang YC. The properties and longitudinal experience of Chinese type A botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Chin Med Sci J*, 2003, 18:254-259.
- [7] 汤晓芙, 万新华. A 型肉毒毒素治疗局限性肌张力障碍与面肌痉挛. *中华神经科杂志*, 1996, 29:111-114.
- [8] Dubinsky RM, Grey CS, Vetere - Overfield B, et al. Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol*, 1991, 14:262-267.
- [9] Truong D, Brodsky M, Lew M, et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16:316-323.
- [10] Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, et al. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res*, 2009, 31: 463-466.
- [11] Lew MF, Chinnapongse R, Zhang Y, et al. RimabotulinumtoxinB effects on pain associated with cervical dystonia: results of placebo and comparator-controlled studies. *Int J Neurosci*, 2010, 120:298-300.
- [12] Pappert EJ, Germanson T, Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin - naive patients with cervical dystonia: randomized, double - blind, noninferiority trial. *Mov Disord*, 2008, 23:510-517.
- [13] Brin MF, Lew MF, Adler CH, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology*, 1999, 53:1431-1438.
- [14] Benecke R. Xeomin in the treatment of cervical dystonia. *Eur J Neurol*, 2009, 16 Suppl 2:6-10.
- [15] Papapetropoulos S, Singer C. Botulinum toxin in movement disorders. *Semin Neurol*, 2007, 27:183-194.
- [16] Glass GA, Ku S, Ostrem JL, et al. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: 610-613.
- [17] Lee IH, Yoon YC, Sung DH, et al. Initial experience with imaging - guided intramuscular botulinum toxin injection in patients with idiopathic cervical dystonia. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192:996-1001.
- [18] Reichel G, Stenner A, Jahn A. The phenomenology of cervical dystonia. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009, 77:272-277.
- [19] Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*, 2004, 19 Suppl 8:109-115.
- [20] Swope D, Barbano R. Treatment recommendations and practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Neurol Clin*, 2008, 26 Suppl 1:54-65.
- [21] Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A: Dysport and Botox - assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*, 1997, 12:1013-1018.
- [22] Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum - toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997, 235:197-199.
- [23] Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*, 2006, 113:303-312.
- [24] Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence - based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*, 2001, 248 Suppl 1:21-24.
- [25] Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, et al. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*, 2002, 249:64-68.
- [26] Inoue K, Rogers JD. Botulinum toxin injection into Riolan's muscle: somatosensory 'trick'. *Eur Neurol*, 2007, 58:138-141.

- [27] Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:951-957.
- [28] Frei K, Truong DD, Dressler D. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol*, 2006, 13 Suppl 1:30-35.
- [29] Rudzińska M, Wójcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor - related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm*, 2010, 117:765-772.
- [30] Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, et al. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study. *Arch Neurol*, 2002, 59:418-420.
- [31] Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, et al. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo - controlled trial and 1 - year follow - up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:264-270.
- [32] Somma - Mauvais H, Soulayrol S, Duvocelle A, et al. Treating writer's cramp: 14 years' experience with botulinum toxin. *Rev Neurol (Paris)*, 2010, 166(6/7):630-638.
- [33] Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, et al. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology*, 2002, 58:805-807.
- [34] Schuele S, Jabusch HC, Lederman RJ, et al. Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia. *Neurology*, 2005, 64:341-343.
- [35] Truong DD, Rontal M, Rolnick M, et al. Double - blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*, 1991, 101(6 Pt 1):630-634.
- [36] Wong DL, Adams SG, Irish JC, et al. Effect of neuromuscular activity on the response to botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol*, 1995, 24:209-216.
- [37] Cohen SM, Dupont WD, Courey MS. Quality-of-life impact of non - neoplastic voice disorders: a meta - analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115:128-134.
- [38] Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin. *Adv Neurol*, 1998, 78:237-252.
- [39] Courey MS, Garrett CG, Billante CR, et al. Outcomes assessment following treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 109:819-822.
- [40] Bielamowicz S, Stager SV, Badillo A, et al. Unilateral versus bilateral injections of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia. *J Voice*, 2002, 16:117-123.
- [41] Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, et al. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(5 Pt 1):406-412.
- [42] Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope*, 2001, 111:218-226.
- [43] Truong DD, Bhidayasiri R. Botulinum toxin therapy of laryngeal muscle hyperactivity syndromes: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*, 2006, 13 Suppl 1:36-41.
- [44] Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*, 2005, 27:176-184.
- [45] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70:1691-1698.
- [46] Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo - controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*, 2001, 8:559-565.
- [47] Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*, 2000, 31:2402-2406.
- [48] Mancini F, Sandrini G, Moglia A, et al. A randomised, double-blind, dose - ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci*, 2005, 26:26-31.
- [49] Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil*, 2005, 19:117-125.
- [50] Lundy C, Lumsden D, Fairhurst C. Treating complex movement disorders in children with cerebral palsy. *Ulster Med J*, 2009, 78:157-163.
- [51] Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44:666-675.
- [52] Sanger TD, Kukke SN, Sherman-Levine S. Botulinum toxin type B improves the speed of reaching in children with cerebral palsy and arm dystonia: an open - label, dose - escalation pilot study. *J Child Neurol*, 2007, 22:116-122.
- [53] 窦祖林. 痉挛: 评估与治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 248-266.
- [54] 窦祖林. 痉挛: 评估与治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 329-330.
- [55] Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol*, 2000, 57:1190-1193.
- [56] Marras C, Andrews D, Sime E, et al. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology*, 2001, 56:605-610.
- [57] Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord*, 2009, 24:15-24.
- [58] Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord*, 1996, 11:250-256.
- [59] Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology*, 2001, 56:1523-1528.
- [60] Krause E, Gürkov R. Local botulinum neurotoxin A therapy in tardive lingual dyskinesia. *Laryngorhinotologie*, 2009, 88:508-510.
- [61] Steinlechner S, Klein C, Moser A, et al. Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic - induced sialorrhea. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 207:593-597.
- [62] Hennings JM, Krause E, Bötzel K, et al. Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32:1167-1171.
- [63] Sheffield JK, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tremors, dystonias, sialorrhea and other symptoms associated with Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7:637-647.
- [64] Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon*, 2009, 54:614-623.
- [65] Penney SE, Bruce IA, Saeed SR. Botulinum toxin is effective and safe for palatal tremor: a report of five cases and a review of the literature. *J Neurol*, 2006, 253:857-860.
- [66] Brin MF, Comella CL, Jankovic J, et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord*, 2008,

23:1353-1360.

[67] Lange O, Bigalke H, Dengler R, et al. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum

toxin type A: much ado about nothing? Clin Neuropharmacol, 2009, 32:213-218.

(收稿日期:2010-12-15)

· 短篇论著 ·

外伤性硬膜下积液继发慢性硬膜下血肿临床分析

熊海洋 姜士炜 马静 王琪

【关键词】 脑损伤； 硬膜下积液； 血肿，硬膜下，慢性； 并发症

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.023

慢性硬膜下血肿(CSDH)的发生机制至今尚未阐明,硬膜下积液(TSH)与慢性硬膜下血肿的关系越来越引起重视,其演变转化率为11.60%~58.00%^[1]。河南省信阳市中心医院神经外科自2003年7月-2007年7月共诊断与治疗23例外伤性硬膜下积液继发慢性硬膜下血肿患者,现对其临床特点及治疗经验分析总结如下。

1. 临床资料 23例外伤性硬膜下积液继发慢性硬膜下血肿患者,男15例,女8例;年龄48~72岁,平均64岁,其中>55岁18例(78.26%);病程45~120d,平均90d,于伤后45~82d发现硬膜下血肿,平均70d,其中15例伤后2~3个月经CT明确诊断。所有患者均有明确外伤史,致伤原因为跌倒伤(9例)、车祸伤(10例)及钝器伤和坠落伤(各2例)。入院时Glasgow昏迷量表(GCS)评分9~15分,主要表现为头痛、头晕伴呕吐(14例),或轻微头痛、头晕(9例);其中5例定期复查时发现言语障碍或步态不稳、偏瘫等入院。CT检查显示,积液于颅骨内板下呈“新月”形低密度影,CT值为8~20HU,脑室系统无异常,中线结构居中;积液分别位于颞顶部(12例)、额顶部(8例)、额颞顶部(3例),其中左侧9例,右侧8例,双侧6例,积液量10~30ml;3例合并蛛网膜下隙出血,1例伴轻度脑挫裂伤。慢性硬膜下血肿CT影像学表现为颅骨内板下“新月”形略低、混杂或略高密度影,侧脑室受压,血肿侧脑沟减少或完全消失,中线结构呈不同程度移位,CT值27~51HU;多田公式计算血肿量35~110ml。

2. 治疗与结果 23例患者均于局部及强化麻醉下行单侧或先后行双侧钻孔引流术,共引流棕褐色、暗红色陈旧性积液50~100ml(平均76ml)。术后生理盐水反复冲洗血肿腔至引流液变清亮,于血肿腔内灌水以排出气体,常规密闭引流3~5d。术后1~3个月复查CT显示血肿完全消失,随访3个月,所有患者均恢复良好,出院时GCS评分15分。

3. 讨论 慢性硬膜下血肿多发生于老年人,男性明显多于女性,多由于颅脑创伤甚至轻微外伤所致^[2-3]。自1980年

Yamada等^[4]报告3例硬膜下积液演变为慢性硬膜下血肿病例以来,此类报道逐渐增多。其演变机制多与以下因素有关:(1)硬膜下积液长期不能吸收、消失,刺激周围形成包膜,新生包膜中微小血管不断增生、扩张,激活纤溶系统致毛细血管反复出血,形成慢性血肿。(2)随着蛛网膜的活瓣作用或脑的搏动性使积液不断扩大,蛛网膜与硬膜分离加重,撕裂桥静脉引起缓慢出血,流入硬脑膜下隙形成慢性硬膜下血肿。(3)“出血性蛛网膜修复机制”^[5]。蛛网膜撕裂后脑脊液进入硬脑膜下隙形成硬膜下积液,刺激硬膜边缘层纤维母细胞自分泌细胞因子IL-6和-8,后者作用于包括自身细胞在内的硬脑膜和蛛网膜生发层细胞,诱发增生效应。而硬膜下积液外包膜出血的机制则可能为:积液腔内的IL-8趋化中性粒细胞向病灶移动,在新生包膜的毛细血管内壁中性粒细胞表面的IL-8受体与腔内渗入的IL-8结合,诱发细胞溶解、释放溶酶体酶和过氧化物致新生毛细血管通透性急剧增加,引起毛细血管渗血,此机制同样在烧伤创面渗血中发生^[6]。由此可见,硬膜下积液演变为慢性硬膜下血肿的过程为多因素参与的结果。缓慢发展的硬膜下积液及慢性硬膜下血肿可因急性颅内高压而危及患者生命。因此,对于硬膜下积液患者应密切观察,尤其高龄患者如发现病情变化应及时进行CT或MRI检查,防止疾病恶化。

参 考 文 献

- [1] 刘玉光,朱树干,江玉泉,等. 外伤性硬膜下积液演变的慢性硬膜下血肿. 中华外科杂志, 2002, 40:360-362.
- [2] 姚鹏飞,刘耀明,程刚,等. 不同年龄患者慢性硬膜下血肿临床特征及疗效分析. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:507-508.
- [3] 周新军,韩东华,魏子龙,等. 超高龄老年人慢性硬膜下血肿的诊治分析. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:392-393.
- [4] Yamada H, Watanabe T, Murata S, et al. Developmental process of chronic subdural collections of fluid based on CT scan findings. Surg Neurol, 1980, 13:441-448.
- [5] 陶志强,方激扬,黄建跃. 硬膜边缘层细胞在硬膜下积液演化为血肿过程中的作用机制. 医学研究杂志, 2008, 37:59-61.
- [6] 童新,李幼姬. 白细胞介素-8研究概况. 国外医学内科学分册, 1997, 24:348-351.

(收稿日期:2010-11-10)

作者单位:464000 河南省信阳市中心医院神经外科
通信作者:熊海洋(Email:xhysuperman@163.com)