

不同浓度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛疗效观察: 一项多中心随机双盲交叉设计临床试验

李又佳 付耀高 钟志耕 丁琼 李泽锋 祝晓忠 黄燕 殷万春

【摘要】 研究背景 目前有关 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛注射浓度的各项研究报道不尽相同,其疗效及药物不良反应发生率亦差异较大,且很少有随机对照临床试验。本研究拟评价两种不同浓度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效及安全性。**方法** 选择 4 所医疗单位共 80 例偏侧面肌痉挛患者,随机以高浓度(50 U/ml)和低浓度(25 U/ml)局部注射 A 型肉毒毒素,复发后采取高、低浓度交叉再注射,分析两组疗效和药物不良反应发生率。**结果** 两种 A 型肉毒毒素浓度治疗偏侧面肌痉挛均有效($P=0.000$)。不同治疗顺序疗效及药物起效时间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),但高浓度组疗效持续时间更长($P=0.000$);治疗后 8 天至 3 个月两组 Cohen 分级下降值差异无统计学意义($P=0.863$),治疗 4、5 个月时两组 Cohen 分级下降值差异有统计学意义(均 $P=0.000$);治疗时间超过 6 个月时,两组 Cohen 分级下降值相近($P=0.515$)。治疗期间高浓度组药物不良反应发生率高于低浓度组($P=0.000$),且持续时间更长($P=0.000$);但两组总体不良反应程度轻微,不经特殊处理均可自愈,无一例出现药物过敏或全身性中毒反应。**结论** A 型肉毒毒素局部注射治疗偏侧面肌痉挛安全有效,高浓度重复注射间隔时间更长,患者针刺疼痛感降低,经济负担减轻,但药物不良反应相对明显且持续时间更长。

【关键词】 肉毒毒素类; 痉挛; 面部肌肉; 随机对照试验

Therapeutic effects of botulinum toxin A at different dilutions in hemifacial spasm patients: a multicenter, randomized, double-blind and self-crossover controlled trial

LI You-jia¹, FU Yao-gao², ZHONG Zhi-geng¹, DING Qiong¹, LI Ze-feng³, ZHU Xiao-zhong⁴, HUANG Yan¹, YIN Wan-chun¹

¹Department of Neurology, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526060, Guangdong, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Ji'nan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zhaoqing Medical College, Zhaoqing 526020, Guangdong, China

⁴Department of Rehabilitation Medicine, Zhaoqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaoqing 526020, Guangdong, China

Corresponding author: LI You-jia (Email: lyjhn@163.com)

【Abstract】 Background At present, the concentration of botulinum toxin A (BTX-A) injection in the treatment of hemifacial spasm (HFS) is different in various reports, and the efficacy and adverse drug reactions incidence are varied. Few randomized controlled trials are related to this subject. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of two concentrations of BTX-A in the treatment for HFS.

Methods Eighty patients with HFS from 4 research centers were included in this multicenter randomized double-blind self-crossover controlled trial. Patients were randomly assigned to high-density group (given injection of 50 U/ml BTX-A) and low-density group (given injection of 25 U/ml BTX-A). They were

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.06.008

基金项目: 广东省科技计划项目(项目编号: 2010B031600031); 广东省医学科研基金资助项目(项目编号: A2010651)

作者单位: 526060 广东省肇庆市第一人民医院神经内科(李又佳, 钟志耕, 丁琼, 黄燕, 殷万春); 510630 广州, 暨南大学附属第一医院神经内科(付耀高); 526020 广东省肇庆医学高等专科学校附属医院神经内科(李泽锋); 526020 南方医科大学附属肇庆中医院康复科(祝晓忠)

通讯作者: 李又佳(Email: lyjhn@163.com)

subjected to a cross-over repetitive injection of BTX-A of different concentrations after recurrence. Therapeutic efficacy and adverse effect were compared between two groups. **Results** Both high-density and low-density BTX-A were effective. Cohen spasms strength grade scores before and after the treatment in high-density group were 2.89 ± 0.53 vs 0.24 ± 0.46 , while in low-density group was 2.89 ± 0.55 vs 0.24 ± 0.46 ($P = 0.000$, for all). The therapeutic efficacy was not different between the two groups in different concentration order ($P > 0.05$). But the lasting time of therapeutic efficacy was much longer in high-density group than that of low-density group (4.18 ± 0.49 months vs 3.26 ± 0.44 months, $P = 0.000$). Within three months, there was no significant difference between the two groups in the decrease of Cohen spasms strength grade scores (2.65 ± 0.62 vs 2.66 ± 0.66 , $P = 0.863$). Four months after treatment, it was different between the two groups in the decrease of Cohen spasms strength grade scores (2.60 ± 0.65 vs 1.70 ± 0.72 , $P = 0.000$). Five months after treatment, it was also different between the two groups in the decrease of Cohen spasms strength grade scores (1.56 ± 0.94 vs 0.25 ± 0.49 , $P = 0.000$). After six months of treatment, there was no significant difference between the two groups in the decrease of Cohen spasms strength grade scores (0.08 ± 0.27 vs 0.05 ± 0.22 , $P = 0.515$). There were no allergic reactions and systemic adverse effects. The adverse effect of the high-density group was more than that of the low-density group (26.56% vs 7.81%, $P = 0.000$). All of the adverse effects were mild and temporary, and no special intervention was involved. The duration of adverse effect was longer in high-density group [(5.71 ± 1.61) weeks vs (3.16 ± 0.62) weeks, $P = 0.000$]. **Conclusion** This study showed that injection of BTX-A with different concentrations in HFS patients was safe and effective. With high-density, the repeated injection interval time was longer; the pain of patients was reduced; the cost of treatment was low; but adverse drug reactions were relatively evident and lasted for a longer period of time.

【Key words】 Botulinum toxins; Spasm; Facial muscles; Randomized controlled trial

This study was supported by Guangdong Provincial Science and Technology Program (No. 2010B031600031) and Guangdong Medical Scientific Research Foundation (No. A2010651).

偏侧面肌痉挛是临床常见疾病,既往常用治疗方法为药物治疗(如苯海索、地西洋、巴氯芬等)、物理治疗或外科手术。其中药物治疗和物理治疗由于不良反应多和维持时间短等原因,难以达到临床满意疗效,外科手术虽可使90%以上面肌痉挛患者得到部分或完全缓解,但手术创伤明显,存在潜在的严重并发症,并有部分病例易复发^[1-4]。自20世纪90年代A型肉毒毒素(BTX-A)问世以来,局部注射治疗偏侧面肌痉挛效果良好,被誉为20世纪末神经病学治疗领域的重大进展^[5-6]。由于目前各医疗中心所用的A型肉毒毒素注射液浓度不尽相同,因此所报道的临床疗效及药物不良反应发生率亦差异较大^[2-4,7-8]。本研究采用多中心随机双盲交叉设计方法,以偏侧面肌痉挛患者为观察对象,随访2年余(2010年5月-2012年12月),观察不同浓度A型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效与安全性,以为临床安全用药和适应证选择提供一些参考意见。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)性别、年龄不限。(2)偏侧面肌痉挛程度参照Cohen等^[9]的分级标准,面肌痉挛 \geq 2级。(3)曾经接受药物治疗或物理治疗至少3个月

且疗效欠佳,或不能耐受药物治疗,或手术后复发。(4)依从性良好。(5)经广东省肇庆市第一人民医院道德伦理委员会批准,所有患者均对试验内容知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)近期有发热或急性传染病病史者。(2)过敏体质者。(3)妊娠期妇女。(4)血液病患者。(5)伴严重心、肝、肾等重要脏器功能异常者。(6)正在应用氨基糖苷类抗生素或其他影响神经-肌肉传导速度药物者。(7)癫痫患者。(8)有重症肌无力、Lambert-Eaton综合征、运动神经元病病史者。(9)有周围性面瘫病史者。(10)患急性或难以控制的其他疾病者。

3. 试验终止标准 治疗期间因注射A型肉毒毒素而发生严重或不可逆性药物不良反应者。

二、研究方法

1. 治疗方案 采用前瞻性多中心、随机、双盲、受试者自身交叉对照、分两阶段试验的研究方法。根据SPSS 13.0统计软件随机数字表法设定随机种子,根据Uniform函数计算生成随机数并进行编秩,然后对随机数秩次进行从小到大升序排列,随机分为高浓度注射组(50 U/ml,高浓度组)和低浓度注射组(25 U/ml,低浓度组);复发者重复注射时则两组交叉。患者和疗效评价者均实施盲法。

表 1 两组患者治疗后 Cohen 分级下降值的交叉设计资料的方差分析表 (N = 80)

Table 1. Analysis of variance of crossover data on Cohen grading lowered value in two groups (N = 80)

Source of variation	8 d-3 months		4 months		5 months		6-12 months	
	F value	P value	F value	P value	F value	P value	F value	P value
Period	2.283	0.135	0.821	0.368	3.031	0.086	1.600	0.210
Treatment	0.091	0.763	118.232	0.000	148.523	0.000	0.400	0.529
Subject	10.839	0.000	2.420	0.000	1.394	0.072	0.886	0.703

2. 治疗方法 (1) 药物来源: 注射用 A 型肉毒毒素冻干粉 (规格: 100 U/瓶; 批号: 20100301) 为卫生部兰州生物制品研究所产品, 置于 $-20 \sim -5$ °C 冰箱保存, 使用时以质量分数为 0.9% 氯化钠溶液稀释至所需浓度 (50 U/ml 或 25 U/ml), 配制后尽量在 1 h 内、最多不超过 4 h 注射完毕。(2) 注射方法: 患者坐位或卧位, 以 1 ml 皮试注射器、4.5 号针头多点注射, 分别于眼轮匝肌、颧肌、颊肌、鼻肌、口轮匝肌和颈部肌群进行徒手定位注射, 严禁注射入血管; 每注射点相隔 2~4 cm, 皮下或肌内注射 0.05~0.10 ml, 复发后重复注射总剂量保持不变。无论是高浓度组或低浓度组, 其注射总剂量相同, 即每例患者共接受两次注射, 之间相隔 1 年, 第 1 年为第 1 阶段, 第 2 年为第 2 阶段, 1 次高浓度、1 次低浓度, 根据随机分组一组患者先注射高浓度, 另一组先注射低浓度, 第 2 次注射时两组的高、低浓度互换, 但两次注射总剂量相同。治疗期间停用其他抗痉挛药物。根据我们前期的研究结果, A 型肉毒毒素局部肌内注射症状改善持续时间最长可达 11 个月^[8], 因此设定药物洗脱期为 12 个月, 复发后重复治疗与前次治疗间隔时间为 12 个月。(3) 观察指标: 指定专人 (非治疗者) 按照统一表格填写治疗前后面肌痉挛强度、药物起效时间、疗效达峰值时间、疗效持续时间和药物不良反应。近期疗效观察时间为治疗后 7 d, 远期疗效观察时间为治疗后 8 d、1~6 个月和 1 年。

3. 疗效评价 (1) 面肌痉挛程度分级: 参照 Cohen 等^[9]的分级标准共计分为 5 级。0 级, 无痉挛; 1 级, 外部刺激引起轻度痉挛; 2 级, 轻度, 即无外部刺激时可见颤动, 无功能障碍; 3 级: 中度, 即痉挛明显, 有轻微功能障碍; 4 级, 重度, 即严重痉挛和功能障碍, 影响工作和生活。(2) 评价标准: Cohen 分级下降 ≥ 1 级为治疗有效, Cohen 分级下降 ≥ 1 级所需时间为药物起效时间, Cohen 分级上升 ≥ 1 级为复发。(3) 安全性评价: 观察 A 型肉毒毒素治疗后不良

反应发生率及持续时间, 包括过敏或全身性中毒反应, 以及口角歪斜、上睑下垂、闭目无力和溢泪等。

4. 统计分析方法 以 SPSS 13.0 统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组主效应阶段间、处理间和受试者间的比较均采用两阶段交叉设计资料的方差分析; 疗效评价的比较采用两独立样本的 *t* 检验 (包括两组治疗前后 Cohen 分级及药物起效时间和持续时间)。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 两组药物不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验; Cohen 分级下降值和药物不良反应持续时间的比较采用秩和检验。统计推断的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、社会人口学资料

根据纳入与排除标准, 选择广东省肇庆市第一人民医院、暨南大学附属第一医院、肇庆医学高等专科学校附属医院和南方医科大学附属肇庆中医院共 4 所医疗中心的 80 例偏侧面肌痉挛患者, 研究中无脱落、无失访 (部分病例的 Cohen 分级为电话随访获得)。男性 49 例, 女性 31 例; 年龄 29~73 岁, 平均 (58.59 ± 10.19) 岁; 病程 1~15 年, 平均 (4.49 ± 3.28) 年; Cohen 分级 2~4 级, 平均 (2.94 ± 0.56) 级。

二、疗效评价

1. 高低浓度两组患者主效应的比较 A 型肉毒毒素两种治疗浓度疗效在不同试验阶段间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明高浓度与低浓度的不同治疗顺序对 A 型肉毒毒素疗效无明显影响; 两种治疗浓度在治疗后 4、5 个月时差异具有统计学意义 (均 $P = 0.000$), 提示在治疗后 4、5 个月时两种治疗浓度导致的 Cohen 分级下降存在差异。Cohen 分级下降值在治疗后 8 天至 3 个月、4 个月时差异具有统计学意义 (均 $P = 0.000$, 表 1), 表明在治疗后 8 天至 3 个月、4 个月时高低浓度组患者 Cohen 分级下降值

表 2 两组患者治疗前后 Cohen 分级的比较($\bar{x} \pm s$, 分级)

Table 2. Comparison of the Cohen spasms strength grade scores before and after injection of BTX-A in two groups ($\bar{x} \pm s$, grade)

Group	N	Pre-treatment	Post-treatment 8 d-3 months	t value	P value
High-density	80	2.89 ± 0.53	0.24 ± 0.46	33.964	0.000
Low-density	80	2.89 ± 0.55	0.24 ± 0.46	33.114	0.000

表 3 治疗第 1 阶段时两组患者 Cohen 分级下降值及药物不良反应发生率的比较(交叉前)*

Table 3. Comparison of the Cohen spasms strength grade scores and the adverse effect between two groups in phase 1 (before crossover)*

Group	N	Post-treatment Cohen grading lowered value ($\bar{x} \pm s$, grade)				Side effect cases/times (%)
		8 d-3 months	4 months	5 months	6-12 months	
High-density	40	2.63 ± 0.63	2.63 ± 0.63	1.68 ± 0.94	0.08 ± 0.27	44 (27.50)
Low-density	40	2.75 ± 0.63	1.75 ± 0.74	0.33 ± 0.53	0.10 ± 0.30	17 (10.63)
Statistical value		-0.749	-4.994	-5.929	-0.393	22.165
P value		0.454	0.000	0.000	0.694	0.000

*rank sum test in comparison of the Cohen grading lowered value, χ^2 test in comparison of adverse effect

表 4 治疗第 2 阶段时两组患者 Cohen 分级下降值及药物不良反应发生率的比较(交叉后)*

Table 4. Comparison of the Cohen spasms strength grade scores and the adverse effect between two groups in phase 2 (after crossover)*

Group	N	Post-treatment Cohen grading lowered value ($\bar{x} \pm s$, grade)				Side effect cases/times (%)
		8 d-3 months	4 months	5 months	6-12 months	
High-density	40	2.68 ± 0.62	2.58 ± 0.68	1.45 ± 0.93	0.08 ± 0.27	41 (25.63)
Low-density	40	2.58 ± 0.68	1.65 ± 0.70	0.18 ± 0.45	0	13 (8.13)
Statistical value		-0.501	-5.199	-6.254	-1.754	17.466
P value		0.616	0.000	0.000	0.0796	0.000

*rank sum test in comparison of the Cohen grading lowered value, χ^2 test in comparison of adverse effect

存在差异。

2. 治疗前后疗效的比较 两组患者 A 型肉毒毒素治疗总剂量为 35 ~ 55 U, 平均(46.75 ± 5.18) U。高低浓度交叉治疗均有效, 治疗前后 Cohen 分级差异有统计学意义(均 $P = 0.000$, 表 2)。不同试验阶段比较, 治疗后 4、5 个月时低浓度组患者 Cohen 分级下降值均小于高浓度组($P = 0.000$), 且药物不良反应发生率也低于高浓度组($P = 0.000$; 表 3, 4)。

3. 药物起效时间和持续时间的比较 两组患者均于注射 A 型肉毒毒素后 1 ~ 6 d 起效, 药物起效时间组间差异无统计学意义($P = 0.649$); 药物疗效持续时间为 3 ~ 5 个月, 以高浓度组持续时间更长, 组间差异有统计学意义($P = 0.000$, 表 5)。

4. 远期疗效的比较 A 型肉毒毒素治疗后 8 天

至 3 个月时, 两组患者偏侧面肌痉挛程度均明显改善($P = 0.000$, 表 2), 但 Cohen 分级下降值差异无统计学意义($P = 0.863$, 表 6)。治疗后 4、5 个月时, 低浓度组患者 Cohen 分级下降值小于高浓度组, 差异具有统计学意义(均 $P = 0.000$, 表 6); 治疗后 6 个月时所有患者均复发, 其中 70 例 Cohen 分级恢复至治疗前水平, 10 例 Cohen 分级较治疗前下降 1 级, 高浓度组 6 例、低浓度组 4 例, 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.427, P = 0.514$)。

三、药物安全性评价

两组患者治疗期间无一例发生过敏或全身性中毒反应, 主要药物不良反应包括口角歪斜、上睑下垂、闭目无力和溢泪, 其中高浓度组共计发生 85 例次(85/320 例次, 26.56%), 高于低浓度组的 25 例次(25/320 例次, 7.81%), 组间差异有统计学意义($P = 0.000$, 表 7)。上述不良反应均未进行特殊处理, 于治疗后 2 ~ 9 周自行缓解。药物不良反应伴随疗效出现, 大多发生在注射 A 型肉毒毒素后 1 ~ 6 d, 低浓度组患者一般于治疗后 2 ~ 4 周时自行消退, 高浓度组患者持续时间较长, 部分病例至治疗后 9 周时缓解, 两组患者药物不良反应持续时间差异有统计学意义($P = 0.000$, 表 8)。

讨 论

A 型肉毒毒素是厌氧肉毒梭菌产生的细菌外毒素, 是目前已知最强的细菌毒素之一。A 型肉毒毒素局部注射后通过蛋白水解过程而激活自身并在肌肉内扩散至神经-肌肉接头, 产生化学性失神经支配效应, 达到肌肉松弛性麻痹的效果。A 型肉毒毒素去神经效果并非永久性, 神经-肌肉接头乙酰胆碱释放被抑制后神经末梢开始芽生、运动终板功能重建, 故其产生的不良反应也是暂时性的, 重复注射依然有效。20 世纪 90 年代 A 型肉毒毒素开始被用于治疗偏侧面肌痉挛, 效果较好, 临床症状改善可持续 3 ~ 8 个月, 相关研究日益增多^[2-4, 7-8]。

A 型肉毒毒素对神经-肌肉接头突触前膜受体结合的程度决定了面肌痉挛的改善程度, 因此理论上 A 型肉毒毒素局部注射剂量越大面肌痉挛改善越

表 5 两组患者药物起效时间和疗效持续时间的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of the onset time and lasting time of therapeutic efficacy of BTX - A between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Onset time (d)	Lasting time (month)
High-density	80	2.54 ± 1.48	4.18 ± 0.49
Low-density	80	2.64 ± 1.29	3.26 ± 0.44
<i>t</i> value		-0.456	12.255
<i>P</i> value		0.649	0.000

表 7 两组患者药物不良反应发生率的比较

Table 7. Comparison of the adverse effect between two groups

Group	N	Deviated mouth case (%)	Ptosis case (%)	Incapable of closing eyes case (%)	Lacrimation case (%)	Total cases/times (%)
High-density	80	52 (65.00)	9 (11.25)	14 (17.50)	10 (12.50)	85 (26.56)
Low-density	80	19 (23.75)	1 (1.25)	3 (3.75)	2 (2.50)	25 (7.81)
χ^2 value		27.574	6.827	7.964	5.766	39.520
<i>P</i> value		0.000	0.009	0.005	0.016	0.000

表 6 两组患者治疗后 Cohen 分级下降值的比较($\bar{x} \pm s$, 分级)

Table 6. Comparison of the decrease in Cohen spasms strength grade scores after injection of BTX-A between two groups ($\bar{x} \pm s$, grade)

Group	N	8 d-3 months	4 months	5 months	6-12 months
High-density	80	2.65 ± 0.62	2.60 ± 0.65	1.56 ± 0.94	0.08 ± 0.27
Low-density	80	2.66 ± 0.66	1.70 ± 0.72	0.25 ± 0.49	0.05 ± 0.22
<i>Z</i> value		-0.173	-7.229	-8.535	-0.651
<i>P</i> value		0.863	0.000	0.000	0.515

表 8 两组患者药物不良反应持续时间的比较($\bar{x} \pm s$, 周)

Table 8. Comparison of the duration of adverse effect between two groups ($\bar{x} \pm s$, week)

Group	N	Duration of adverse effect
High-density	85	5.71 ± 1.61
Low-density	25	3.16 ± 0.62
<i>t</i> value		-6.680
<i>P</i> value		0.000

明显^[10]。然而,面肌大多较细小,局部 A 型肉毒毒素达到一定剂量后,可能扩散至邻近肌肉而产生不良反应,浓度越高越易扩散,药物不良反应越大,但浓度低则痉挛症状缓解可能不充分^[11-12]。理想的治疗是在保证疗效的前提下,将其不良反应降至最低。目前报道的有关 A 型肉毒毒素局部注射治疗偏侧面肌痉挛的临床研究的具体浓度并不一致,多为 50 U/ml 或 25 U/ml,甚至有文献采用 12.50 U/ml,且疗效和药物不良反应差异亦较大^[2,4,7-9,11-13]。有研究认为,高浓度较低浓度更有效,而且低浓度易导致重复治疗间隔缩短,更易产生抗 A 型肉毒毒素抗体和耐药性^[4,11-12]。但多数研究显示,不同药物浓度的疗效并无明显区别,而且高浓度不良反应发生率较高^[8,13-14]。目前绝大多数临床研究均为回顾性研究,未设对照组或采用随机分组方法,其临床证据等级较低^[2,4,7-8,13-14],而对试验结果可信、设计合理的随机对照临床试验鲜有报道,A 型肉毒毒素临床疗效尚有待进一步前瞻性随机对照临床试验加以阐明。

本研究为多中心随机双盲交叉设计试验,结果显示 A 型肉毒毒素两种浓度不同治疗顺序的疗效相近,高低两种浓度之间的疗效在治疗后 4.5 个月时差异有统计学意义,不同受试者 Cohen 分级下降值在部分时间点差异有统计学意义,表明本研究所采用的自身交叉对照试验设计合理、结论可信。而且

说明采用高低两种浓度治疗偏侧面肌痉挛均有效且起效较快,高浓度组的疗效持续时间更长。然而,无论高浓度组或低浓度组在治疗 6 个月后均复发,提示 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛疗效确切,高浓度重复注射间隔时间更长、更易避免产生抵抗,注射次数和重复注射次数减少,患者针刺疼痛感降低,经济负担减轻^[12]。

有文献报道,有部分肌张力障碍患者 A 型肉毒毒素治疗无效,称之为抵抗现象,发生率为 5% ~ 10%,大多因体内产生抗 A 型肉毒毒素抗体而产生耐药性,使临床疗效降低^[15]。本组无一例出现 A 型肉毒毒素抵抗现象,治疗总有效率达 100%,与文献报道不尽一致。推测可能与重复注射间隔时间较长或注射方法有关。为减少可能出现的 A 型肉毒毒素抵抗现象,须严格操作规程、掌握适当剂量及重复注射间隔至关重要,两次治疗至少应间隔 3 ~ 6 个月,切不可因疗效欠佳而在短期内多次重复注射。

面肌局部注射 A 型肉毒毒素可导致不可逆性面肌萎缩,动物实验也发现,A 型肉毒毒素作用部位的眼外肌纤维出现节段性不可逆性萎缩^[16-18]。本组有 10 例复发患者 Cohen 分级较治疗前下降 1 级,其中高浓度组 6 例、低浓度组 4 例。其发生机制尚不十分明确,分析可能与 A 型肉毒毒素引起的去神经萎缩有关,且可能存在个体差异。A 型肉毒毒素局部

肌内注射后可使部分肌肉丧失正常的神经营养,产生节段性不可逆性萎缩,继而肌纤维节段性增生,使局部肌肉的肌力不能完全恢复^[18]。

在本研究中,两种治疗浓度组无一例发生药物过敏或全身性中毒反应,药物不良反应出现时间多随症状开始改善时而逐渐出现,高浓度组不良反应较明显、持续时间更长,但均可于较短时间内自行消失。表明 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛较安全,虽然不良反应发生率较高,但轻微且短暂,治疗前可向患者解释说明,多能接受^[12]。

A 型肉毒毒素局部注射治疗偏侧面肌痉挛疗效确切、起效快、维持时间长、安全,且不良反应轻微、短暂,复发后重复注射同样有效,患者易于接受。高浓度重复注射间隔时间更长,患者针刺疼痛感降低,经济负担减轻,但药物不良反应相对明显而且持续时间较长。

参 考 文 献

- [1] Ray DK, Bahgat D, McCartney S, Burchiel KJ. Surgical outcome and improvement in quality of life after microvascular decompression for hemifacial spasms: a case series assessment using a validated disease-specific scale. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010, 88:383-389.
- [2] Jiao Y, Jiang H, Zhou ZH, Liu GJ, Wei HM, Zhang FH. Clinical effect analysis of type A botulinum toxin injection in hemifacial spasm. *Chongqing Yi Xue*, 2010, 39:653-655. [焦岩, 江恒, 周振华, 刘国军, 韦红梅, 张富洪. A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的临床疗效分析. *重庆医学*, 2010, 39:653-655.]
- [3] Lian YJ, Wei HL, Zhang BA, Liu HB, Xu YM, Fang SY, Li ZF, Fang GY, Lu H, Jia YJ, Zhao XY, Wei JK, Zhang L, Song B. Treatment of hemifacial spasm and focal dystonia with botulinum toxin A: clinical study of 795 cases. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2009, 44:440-442. [连亚军, 魏红玲, 张博爱, 刘洪波, 许予明, 方树友, 李增富, 方桂远, 卢宏, 贾延颖, 赵萃瑜, 魏建科, 张璐, 宋波. A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛和局限性肌张力障碍 795 例. *郑州大学学报(医学版)*, 2009, 44:440-442.]
- [4] Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, Costa RM, Silveira-Moriyama L, Chien HF. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68:502-505.
- [5] Wu YW, Chen SD. Hemifacial spasm. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:412-414. [吴逸雯, 陈生弟. 面肌痉挛. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:412-414.]
- [6] Yang YM, Wan XH. Progress in the study of botulinum toxin for the treatment of movement disorders. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:43-50. [杨英麦, 万新华. 肉毒毒素治疗运动障碍性疾病的研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:43-50.]
- [7] Pérez-Saldaña MT, Parkhutik V, Boscó-Blasco ME, Claramonte B, Burguera-Hernández JA. Hemifacial spasm: over 10 years of treatment with botulinum toxin. *Rev Neurol*, 2007, 45:582-586.
- [8] Li YJ, Fu YG. Botulinum toxin A in the treatment of dystonia: a clinical analysis of 409 cases. *Zhongguo Lin Chuang Kang Fu*, 2004, 8:2448-2449. [李又佳, 付耀高. A 型肉毒毒素治疗肌张力障碍: 409 例疗效分析. *中国临床康复*, 2004, 8:2448-2449.]
- [9] Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, Hurtig HI. Botulinum injection therapy for blepharospasm: a review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, 9:415-429.
- [10] Yin LF, Hu XQ, Lin X. Botulinum toxin type A therapy in Meige's syndrome. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:415-416. [尹鹭峰, 胡学强, 林熹. A 型肉毒毒素治疗 Meige 综合征. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:415-416.]
- [11] Harrison AR, Berbos Z, Zaldivar RA, Anderson BC, Semmer M, Lee MS, McLoon LK. Modulating neuromuscular junction density changes in botulinum toxin-treated orbicularis oculi muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52:982-986.
- [12] Li YJ, Huang Y, Gu ZH, Hu M, Pan XL. Therapeutic effects of botulinum toxin A at different dilutions in hemifacial spasm patients. *Zhongguo Kang Fu Yi Xue Za Zhi*, 2012, 27:642-644. [李又佳, 黄燕, 古志辉, 胡铭, 潘小兰. 两种浓度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效观察. *中国康复医学杂志*, 2012, 27:642-644.]
- [13] Wang GD, Zhao YB. Therapeutic effects of botulinum toxin A at different dilutions in hemifacial spasm patients. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2009, 12:1428-1429. [王国栋, 赵永波. 不同稀释度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效观察. *中国全科医学*, 2009, 12:1428-1429.]
- [14] Nestor MS, Ablon GR. Duration of action of abobotulinumtoxin A and onabotulinumtoxin A: a randomized, double-blind study using a contralateral frontalis model. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011, 4:43-49.
- [15] Wei H, Wang YP, Li LP, Sun Y, Wang F, Xing HF. Treatment with Chinese botulinum toxin type A in 16 cases of masticatory spasm. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2007, 40:246-248. [卫华, 王玉平, 李莉萍, 孙莹, 王芳, 邢华芳. 肉毒毒素治疗 16 例咀嚼肌痉挛. *中华神经科杂志*, 2007, 40:246-248.]
- [16] Jiang KF, Li J, Liu Y. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin A: clinical study of 111 cases. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 2009, 16:181-182. [蒋开夫, 李江, 刘毅. A 型肉毒毒素治疗 111 例面肌痉挛的疗效观察. *卒中与神经疾病*, 2009, 16:181-182.]
- [17] Kang XL, Gan CZ. Clinical study of BTA treating BS and HFS. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 11:15-17. [康孝理, 干臣志. A 型肉毒毒素治疗眼睑及面肌痉挛的临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11:15-17.]
- [18] Deng HW, Yang JC, Cao MR, Wu YD. Morphologic changes in extraocular muscles after injection botulinum A toxin. *Yan Ke Yan Jiu*, 2000, 18:140-142. [邓宏伟, 杨景存, 曹木荣, 吴怡丹. 眼外肌注射肉毒杆菌毒素 A 后的形态学改变. *眼科研究*, 2000, 18:140-142.]

(收稿日期: 2013-03-01)

下期内容预告 本刊 2013 年第 7 和 8 期报道专题为帕金森病及运动障碍性疾病, 重点内容包括: 帕金森病抑郁、焦虑及精神障碍; 帕金森病早期诊断的生物学标志物研究进展; 表观遗传学在治疗神经退行性疾病中的研究进展; 帕金森病运动并发症的防治与思考; 帕金森病患者睡眠障碍的主客观评价研究; 帕金森病患者赌博冲动发生情况调查与分析; 磁共振成像与急性多巴丝肼反应试验对进行性核上性麻痹的临床诊断价值; Cx36 在帕金森病大鼠模型基底节和运动皮质表达变化