

A 型肉毒毒素在疼痛治疗中的研究进展

何 浪¹ 赵 英¹ 牛思萌¹

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin A, BTA)是 20 世纪 70 年代始用于临床治疗的生物制剂,30 年间其适应证迅速扩大,现已被应用于眼科、神经科、康复科、美容整形科等。随着研究的深入,关于 BTA 在疼痛领域的作用机制正逐步被揭示,成为新的热点。

1 A 型肉毒毒素概述

1.1 肉毒毒素的作用机制

肉毒毒素作用于神经肌肉接头突触前膜,抑制突触前膜释放乙酰胆碱(Ach),使神经冲动不能下传,产生肌肉松弛作用。整个过程包括三个阶段:①结合阶段:由重链介导的与突触前膜上受体结合过程;②内化阶段:由突触前膜上受体介导的胞饮内吞过程,具体机制尚未阐明,目前认为是一主动过程;③抑制阶段:肉毒毒素被完全内化后,轻链即跨过囊壁,特异性酶解可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(SNARE)复合物中的 SNAP-25(25kDa 突触相关蛋白)。SNARE 复合物在 Ach 囊泡与突触前膜结合及递质释放过程中起重要作用,因此,BTA 通过使 SNARE 复合物失活来抑制 Ach 囊泡释放^[1]。

在单点注射小剂量(11U)肉毒毒素后即可产生直径为 15—30mm 的扩散度^[2],因此,在神经分布区域单次注射能阻断大范围神经递质释放。

肉毒毒素在神经肌肉接头产生的去神经作用是可逆的,包括两个时期:首先,在第 28 天左右,神经末梢以出芽的方式建立新的神经肌肉接头,部分神经递质可以通过旁路传递;继而,原先的神经末梢逐渐重建功能并消除旁路,至第 90 天左右恢复至注射前的状态^[3]。

1.2 BTA 的制剂和临床适应证

肉毒毒素有 8 个血清型,其中 BTA 毒力最强,效果最好,生产工艺最成熟。临床应用 BTA 开始于 20 世纪 70 年代,现在已被批准使用的有 3 种产品:美国 Allergan 公司的 Botox 和中国兰州生物制品研究所生产的“衡力”每瓶含 BTA100U;英国 Speywood 公司的 Dysport 含 BTA 500U。1U 即 18—20g 雌性 SW 大鼠的 LD50 剂量。美国 FDA 提出的 BTA 适应证包括:痉挛性斜颈造成的头部位置异常和颈部疼痛;斜视和眼睑痉挛;面肌痉挛;由眉间降肌和皱眉肌引起的眉间深纹^[4]。

2 BTA 在临床疼痛治疗中的应用

从 BTA 正式应用于临床始,它就被各科医生尝试用于各种疼痛疾病,如痉挛性斜颈、面肌痉挛、梨状肌综合征、颞颌关节紊乱综合征、胸廓出口综合征、网球肘、紧张型头痛等。很多随机对照研究证明,BTA 对这些疾病的临床效果都是确切的,并且也有人用 BTA 对肌梭的作用及 BTA 的中枢效应等理论解释了为什么局部单点注射能产生较大范围的肌肉松弛^[5]。

紧张性头痛是目前临床上 BTA 治疗疼痛的主要适应证。1999 年 Schulte-Mattler 等^[6]首先应用 BTA 治疗紧张性头痛取得了良好的效果,头痛发作次数和持续时间明显减少、总发作次数和总发作时间明显减少、头痛指数明显降低。Relja 等^[7]在单位点注射 15—35 U Botox 治疗 10 例紧张性头痛患者,结果发现头痛持续时间显著缩短,疼痛强度和敏感度显著降低。在采用同样的研究设计治疗 24 例患者后,发现长期注射会产生长达 15 个月的持续疗效,这可能是因为连续单次注射导致治疗效应叠加的结果。随后的一项 BTA 治疗慢性紧张型头痛的双盲、安慰剂对照、平行研究也观察到这一现象^[8]。而 Freund 等^[9]进行的一项随机双盲安慰剂对照研究表明,颈部肌肉注射 100U 的 BTA 能明显改善颈部骨骼肌源性头痛。

肌筋膜痛综合征是损伤的肌筋膜局部粘连挛缩而引起的长期疼痛。有研究表明,应用 BTA 已取得良好的治疗效果。Porta^[10]进行的一项单中心随机试验比较了肌肉内注射 BTA 和甲基强的松龙的疗效,结果表明,BTA 在减轻肌筋膜痛综合征的疼痛方面明显优于甲基强的松龙。但这些疾病的治疗及相应理论都是围绕其缓解肌肉紧张挛缩等所带来的附加效应,BTA 在疼痛治疗方面还有更多优势未被开发。

3 BTA 治疗疼痛的基础研究

一般认为,BTA 消除了肌肉的紧张,疼痛作为肌肉紧张的继发症状亦随之缓解。但疼痛的缓解并不能简单地用肌肉松弛作用来解释,比如在未见肌肉松弛的部位疼痛可能缓解;在肌肉尚未松弛时疼痛即缓解;当肌肉张力逐渐恢复至原先状态时疼痛依然缓解等^[11]。于是,许多科学家开始关注 BTA 本身具有的镇痛机制。

BTA 是通过酶解 SNAP-25 来抑制 Ach 释放的,而以往研究证明:胆碱能神经元或 C 或 A-δ 神经纤维受到伤害性刺激时能释放多种神经肽,造成局部痛敏。其中 P 物质、降钙素基因相关肽、谷氨酸等的释放都是由 SNAP-25 来介导的^[12—14]。那么,BTA 可以抑制这些神经递质,从而产生镇痛作用。与此相关的一系列试验充分验证了这一假设。

3.1 BTA 治疗偏头痛的理论依据

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在偏头痛的发生中具有重要的作用。Durham 等^[15]用培养的大鼠三叉神经节细胞观察是否 BTA 能减少 CGRP 释放。结果发现,90%的神经节细胞持续释放基础值的 CGRP,当神经元受到去极化刺激后 CGRP 释放量显著增加,在经 BTA 1.6—3.1U(尚低于临床治疗时的浓度)处理后,对照组神经元

1 卫生部北京医院疼痛诊疗中心,北京东单大华路 1 号,100730

作者简介:何浪,男,硕士,住院医师

收稿日期:2007-09-19

的基础释放量没有改变,而去极化组的 CGRP 增加量被显著抑制,这种抑制效应在给药后 3h、6h 和 24h 均被观察到。本试验从一个侧面证明了 BTA 治疗偏头痛与抑制 CGRP 有关,更揭示了低剂量的 BTA 对神经不是单纯的阻滞作用,它实际上是起到了神经调制的作用,即只有当神经受到刺激时抑制神经递质的过度释放,而对生理性的基础释放没有抑制作用。这个特性是传统用于疼痛治疗的局麻药所不具备的。临床试验同样证明了这个理论^[6]。

3.2 BTA 能够缓解炎症性疼痛

Cui 等^[7]还证明了 BTA 具有直接的抗伤害性刺激作用。他们用大鼠足趾皮下注射福尔马林作为伤害性疼痛模型。这个模型大鼠被注射后表现为两个时期的疼痛,第一期是注射后即时到注射后 5min,由福尔马林直接的化学刺激导致疼痛表现剧烈但很快缓解;第二期是注射后 15—60min,由局部受损伤的组织(包括神经纤维本身)释放的诸多内源性物质作用于神经末梢引起,包括降钙素基因相关肽、P 物质、谷氨酸等,疼痛持续时间较长且导致脊髓后角细胞立早蛋白 FOS 蛋白表达。将 BTA 预先注入大鼠足趾,再进行福尔马林试验,结果:第一期疼痛表现 BTA 组和对照组没有显著差异;第二期疼痛表现和局部水肿程度 BTA 组都明显较对照组轻,测定局部谷氨酸等物质浓度也较对照组低;而阳性对照组预注射吗啡后疼痛表现在第一期和第二期均明显抑制。脊髓切片显示 BTA 间接抑制了脊髓后角 FOS 蛋白的表达。这个试验的另一重要意义是提示 BTA 有可能对慢性炎症性疼痛具有治疗作用。

3.3 BTA 用于星状神经节阻滞

星状神经节阻滞是疼痛门诊应用最广泛的治疗手段之一,通过局麻药阻滞这一人体最大的交感神经节,可以治疗与交感神经功能紊乱有关的全身多种疾病。但由于局麻药持续时间短,只有 4—6h,同一个患者往往需要连续注射 5—10 次才能达到满意的效果,每次都要在医院严格无菌下操作,治疗很不方便,也增加了并发症的发生。交感神经节的神经递质为 Ach,是否可以应用 BTA 抑制 Ach 释放的特点来进行长效的星状神经节阻滞呢?目前尚无相关报告。

1993 年 Ray 和 Weller 等在培养的交感神经节细胞实验中观察到,BTA 可以长久地抑制交感神经节前细胞释放 Ach。Shone 和 Melling 等还发现 BTA 能够抑制钙离子依赖的去甲肾上腺素释放。2002 年韩国的 Hyun Jeong Kim 等^[8]将 5U/kg 的 BTA 注入家兔的星状神经节旁,结果 35%的家兔出现了同侧瞳孔缩小,而对照组注射生理盐水后没有一例出现瞳孔缩小,瞳孔的缩小比例和作用时间与 BTA 的剂量是正相关的。瞳孔缩小从注射后 1.8d 开始,持续时间平均 5.3 周。BTA 对星状神经节的作用是安全的,5U/kg 注射的 26 只家兔没有一例死亡。星状神经节病理切片 HE 染色也证明,在注药后各时期均没有显著的组织学改变。对于只有 35%有效的解释,他们认为一是注射技术不足,由于解剖差异,一些药物不能准确地注射至星状神经节;二是不同个体对药物的敏感性不同,在临床治疗痉挛性斜颈患者时也有类似的问题。BTA 已被证明对交感神经节有效,且安全、维持时间长。或许 BTA 会在顽固性内脏痛、外周血管性疼痛、灼性神经痛等交感神经相关疾病的治疗上发挥难能可贵的作用。

3.4 重组的 BTA 可以用于鞘内注射镇痛

目前还没有文献描述 BTA 在人或动物鞘内给药的后果。可能和它特异性不强,同时抑制多种细胞多种神经递质有关。中枢神经系统的内环境远较外周神经复杂,直接中枢给药会导致严重的不良后果。以前有研究发现,无论中枢还是外周神经在受到伤害性刺激时,受激动的神经元都会特异性地表达一种含半乳糖的碳水化合物。

Chaddock 等^[9]利用重组技术将 BTA 的活性部分 LHN 与鸡冠刺桐凝集素(erythrina cristagallilectin,ECL)结合成新的内肽酶 LHN/A-ECL。实验表明,LHN/A-ECL 也能够裂解培养的脊髓后角细胞和后根神经节细胞的 SNAP-25,从而抑制 P 物质、CGRP 等的释放。而且 LHN/A-ECL 只与负责传入伤害性刺激的神经元结合。他们将 25μg 的 LHN/A-ECL 注入小鼠椎管内之后进行热板试验,发现镇痛效应显著且持续时间>30d。相比之下 1mg 吗啡鞘内注射的镇痛时间仅 1d。将 45μg 的 LHN/A-ECL 注入大鼠鞘内,经电生理测定,C 纤维的电活动从注射后 5h 开始被抑制,持续至注射后 24h。而 A 类纤维没有被抑制。整个试验过程中没有一只大鼠出现死亡或截瘫等表现。这一系列试验巧妙地避开了 BTA 的中枢毒性,使人们看到了未来 BTA 安全地用于长期椎管内镇痛的希望。

3.5 BTA 治疗神经病理性疼痛

神经病理性疼痛(包括患肢痛、肿瘤痛、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病末梢神经痛等)是临床上常见而治疗上十分棘手的疾病,传统的药物治疗效果不佳。2007 年意大利的 S. Luvisetto 等的实验表明^[10],BTA 很可能成为有效治疗神经病理性疼痛的新药物。他们使用经典的小鼠坐骨神经结扎模型,分别在术前以及术后第 5 天和第 12 天在足趾局部皮下注射 15pg/20μl 的 BTA,以热板退缩时间来衡量痛觉超敏的程度,痛觉超敏是临床上用来评价神经病理性疼痛严重程度的重要指标之一。实验结果显示:小鼠在坐骨神经结扎后患侧热板退缩时间较正常侧缩短了 50%,而注射 BTA 后仅缩短 20%,这种镇痛效应几乎是在注射后立即就出现的,而且持续时间可以长达 24d 以上。该实验还发现,在坐骨神经结扎前注射 BTA 是没有镇痛作用的,这说明 BTA 可以治疗已经形成的神经病理性疼痛,但不能预防神经病理性疼痛的发生,这一点与炎症性疼痛模型的实验结果有所不同,造成这一矛盾的可能原因是神经病理性疼痛和炎症性疼痛的形成过程中参与神经递质并不完全相同。

4 小结

与传统镇痛药物相比,BTA 具有如下明显的优点:单次给药维持时间极长,可达 3—6 个月,适合慢性疼痛的治疗;主要起神经调制作用,而不是单纯的压抑作用,不影响生理功能;作用完全可逆,没有体内蓄积和脏器损害。因此,在疼痛(尤其是慢性疼痛)治疗手段长期受局限的现状下,BTA 有望成为突破瓶颈的关键武器。

参考文献

- [1] Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. In: Blitzer A, et al. editors. Management of facial Lifes and wrinkles [M]. Philadelphia:

- Lippincott Williams&Wilkins: 2000.280—302.
- [2] 余丹, 励建安. A型肉毒毒素在治疗肌肉痉挛中的临床应用[J]. 中国康复医学杂志, 2005,20(11): 857—859.
- [3] de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(6): 3200—3205.
- [4] Tomson PDR. Botox(botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex. In: Physicians' desk reference [M]. 57th edition. NJ: Montvale, 2003.1263—1265.
- [5] Lang AM. Botulinum Toxin type a therapy in chronic pain disorders[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003,84(Suppl 1):S69—73.
- [6] Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study [J]. Eur J Med Res, 1999, 4(5):183—186.
- [7] Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache [J]. J Neurol, 2004, 251(Suppl 1): I12—114.
- [8] Ondo W, Vuong K, Derman H. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study[J]. Cephalalgia, 2004, 24(1):60—65.
- [9] Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A :a pilot study [J]. Headache, 2000, 40(3):231—236.
- [10] Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm[J]. Pain, 2000, 85(1-2):101—105.
- [11] Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A[J]. J Pain, 2003, 4(3): 159—165.
- [12] Du J, Zhou S, Coggeshall RE. N-methyl-D-aspartate-induced excitation and sensitization of normal and inflamed nociceptors [J]. Neuroscience, 2003, 118(3):547—562.
- [13] Verderio C, Pozzi D, Pravettoni E. SNAP-25 Modulation of Calcium Dynamics Underlies Differences in GABAergic and Glutamatergic Responsiveness to Depolarization [J]. Neuron, 2004,41(4): 599—610.
- [14] Purkiss J, Welch M, Doward S, et al. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms [J]. Biochem-Pharmacol, 2000,59(11): 1403—1406.
- [15] Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy[J]. Headache, 2004,44(1):35—42; discussion 42—43.
- [16] Voller B, Sycha T, Gustorff B, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A[J]. Neurology, 2003, 61(7): 940—944.
- [17] Cui M, Khanijou S, Rubino J, et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain[J]. Pain, 2004, 107(1-2) 125—133.
- [18] Kim HJ, Seo K, Yum KW, et al. Effects of botulinum toxin type A on the superior cervical ganglia in rabbits [J]. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2002,102(1-2): 8—12.
- [19] Chaddock JA, Purkiss JR, Alexander FC, et al. Retargeted Clostridial Endopeptidases: Inhibition of Nociceptive Neurotransmitter Release In Vitro, and Antinociceptive Activity in In Vivo Models of Pain [J]. Movement Disorders, 2004,19(8): S42—S47.
- [20] Luvisetto S, Marinelli S, Cobianchi S, et al. Anti-allodynic efficacy of botulinum neurotoxin A in a model of neuropathic pain[J]. Neuroscience, 2007,145(1): 1—4.

·综述·

帕金森病患者运动功能评定与运动疗法的进展

高强¹ 何成奇¹

帕金森病是一种进展性神经系统疾病,临床表现有运动迟缓、震颤、强直、行走障碍、构音障碍、表情障碍、植物神经功能障碍和心理障碍等。治疗方法除药物、手术等治疗外,康复治疗对改善患者功能障碍、提高患者生活质量非常重要。国内外介绍帕金森病康复治疗的文章较多,而专门介绍帕金森病的运动疗法的文章极少。本文从运动疗法的角度,对帕金森病的运动功能评定和治疗进行介绍,使帕金森病的运动疗法更具科学性和实用性。

1 帕金森病患者运动功能评定方法

帕金森病评定方法非常多,包括视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)、运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)等电生理评定以及认知、言语、心理等各方面的评定。单从运动疗法的角度来讲,帕金森病的评定方法主要包括以下几种:

1.1 关节活动范围评定

由于肌肉强直僵硬、活动减少,使关节及周围组织粘连、挛缩,导致关节活动受限。评定时,可分别评定主动关节活动度和被动关节活动度。关节活动度评定是帕金森病运动疗法评定的重要内容,常采用普通量角器测量的方法。

1.2 肌力评定

徒手肌力评定不能敏感地觉察帕金森病患者肌力减退,因为患者肌张力偏高且动作迟缓。若给予充分时间,患者仍可能达到检查认为的“正常”水平^[1]。Nogaki H等^[2]通过对18例一侧症状显著偏重的帕金森病患者进行两侧膝关节屈伸肌力的对比测试,发现运动速度越慢,两侧肌力越接近。帕金森病患者肌力减退的评定需要用敏感的动态测试装置才能得以发现,常用方法有等速测试、等长测试、等惯性(isoinertial)测试(一种抗预选选择阻力通过整个运动范围的运动测试方法)以及抗1N·m阻力的关节活动范围等^[1]。

¹ 四川大学华西医院康复科,成都市武侯区,610041

作者简介:高强,男,助教,在读硕士

收稿日期:2007-07-17