

局部肌注 A 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈疗效分析

张 宁¹ 李 刚¹ 肖 波¹ 蔡 艳¹ 刘运海¹

摘要 目的:观察 A 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈的效果。方法:对 16 例患者进行局部多点肌注 A 型肉毒毒素并进行随访综合评价其疗效。结果:注射后 1 周内开始见效, 7—14 天到达高峰, 疗效维持 8—20 周, 平均 12 周; 16 例患者中完全缓解 4 例, 明显缓解 9 例, 部分缓解 2 例, 无效 1 例, 有效率 81.25%, 治疗后 Tsui 评分明显下降 ($P<0.001$); 重复治疗仍然有效; 2 例患者治疗后有颈部肌肉疼痛, 1 例颈肌无力, 副作用短暂。结论:肌注 A 型肉毒毒素是有效、安全、方便、简单的治疗痉挛性斜颈的方法之一。

关键词 A 型肉毒毒素; 痉挛性斜颈; 局部肌注; Tsui 评分

中图分类号: R653, R493 文献标识码: A 文章编号: 1001-1242(2008)-07-0629-03

A clinical study on the therapeutic effects of intramuscular injection of Botulinum Toxin A in the treatment of spasmodic torticollis/ZHANG Ning, LI Gang, XIAO Bo, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(7): 629—631

Abstract Objective: To evaluate the therapeutic effect of injections of Botulinum toxin A in the treatment of spasmodic torticollis. **Method:** After sixteen patients with spasmodic torticollis were intramuscularly injected with Botulinum toxin A locally, they were followed up to analyze the therapeutic effect. **Result:** Botulinum toxin A came into effect in a week after injection, peaked in 7—14d later and the effect persisted for 8—20 weeks, with an average of 12 weeks; 4 patients had complete remission, 9, obvious remission, 2, partly remission, and 1, unchanged. The overall efficiency rate was 81.25%. The Tsui score declined significantly following the intramuscular injection of Botulinum toxin A ($P<0.001$); Two patients had cervical muscles pains after treatment, one patient had cervical muscles asthenia. The side effects were transient. **Conclusion:** Intramuscular injection of Botulinum toxin A is one of efficient, safe, convenient and simple methods to treat spasmodic torticollis.

Author's address Dept. of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, 410008

Key words botulinum toxin A; spasmodic torticollis; intramuscular injected therapy; Tsui score

痉挛性斜颈 (spasmodic torticollis, ST), 又称颈部肌张力障碍 (cervical dystonia, CD), 是由于胸锁乳突肌、斜方肌等颈部肌群不自主收缩引起头向一侧扭转或阵发性倾斜, 是局限性肌张力障碍的一种。痉挛性斜颈是一种常见的慢性疾病, 其无特效药物治疗, 故目前仅能控制症状。A 型肉毒毒素 (Botulinum toxin A, BTX-A) 是国内外近年来广泛用于治疗肌张力障碍疾病的新型药物, 现对 2004 年 1 月—2007 年 4 月份于我院接受 A 型肉毒毒素毒素局部肌注治疗的 16 例痉挛性斜颈患者的疗效进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者均来自于湘雅医院神经内科 A 型肉毒毒素治疗门诊, 其中男性 4 例, 女性 12 例; 发病年龄为 19—53 岁, 平均 32.3 岁; 病程 1 个月—2 年, 平均约 8.6 个月。本组所有患者均为缓慢发病, 且此次治疗前曾接受多种药物 (如 B 族维生素、卡马西平、安定、安坦等) 及针灸、理疗等治疗, 但都无明显效果且部分患者的药物副作用较明显。

1.2 病因分类

本组患者中 2 例发病与精神刺激有关, 余病因不明。2 例患者有“颈椎病”病史, 1 例有“类风湿病”病史。全部患者常规行头颅 CT/MRI 检查, 其中 1 例显示有“腔隙性脑梗死”。所有患者均无明显家族史并排除其他特殊神经系统疾病。

1.3 临床分型

根据临床表现不同, 痉挛性斜颈可分为扭转型、侧倾型、前屈型、后仰型和混合型。本组扭转型 10 例, 侧倾型 4 例, 后仰型 1 例, 混合型 1 例。

1.4 治疗方法

治疗均采用兰州生物制品研究所生产的冻干结晶 A 型肉毒毒素, 100U/支, -5°C — 20°C 低温冰箱保存, 4ml 生理盐水稀释后使用 1ml 皮试注射器局部肌注, 每点注射 0.1—0.2ml (2.5—5.0U)。注射部位定位于不同临床类型常用部位、患者颈部酸痛感较明显和有痉挛肥厚僵硬表现的肌肉。注射剂量则

1 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙, 410008

作者简介: 张宁, 女, 副教授

收稿日期: 2007-07-19

表1 一般资料与治疗方法

类型	例数	肌肉	位点数	剂量
扭转型	10	胸锁乳突肌(对侧)	10	50U
		头夹肌(同侧)	6	30U
侧倾型	4	胸锁乳突肌(对侧)	10	50U
		头夹肌(同侧)	6	30U
		斜方肌(同侧)	10	50U
后仰型	1	头夹肌(双侧)	10	50U
		斜方肌(双侧)	10	50U
		肩胛提肌(双侧)	10	50U
混合型	1	胸锁乳突肌(双侧)	10	50U
		头夹肌(双侧)	10	50U
		斜方肌(双侧)	10	50U

灵活取决于痉挛肌肉的数量、体积和肥厚程度,总量因人而异,每块肌肉注射总量不超 50U,治疗总量为 100—200U。首次注射 1—2 周后复诊观察疗效,以后每月回访 1 次,间隔 3 个月后可再重复治疗。

1.5 疗效评价

根据国际通用的 Tsui 量表^[1]评分,分别按照:A:头歪斜的程度;B:头歪斜的时间;C:肩的抬举;D:头的震颤或抽搐计分,总分=A×B+C+D,治疗后评分下降 0%—10%为无效,下降 11%—50%为部分缓解,下降 51%—80%为明显缓解,下降 81%—100%为完全缓解。

有效率=(基本缓解+明显缓解)/治疗总例数。

1.6 统计学分析

所有计量资料以均数±标准差表示,治疗前后 Tsui 分数均数的比较采用配对 *t* 检验。应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。

2 结果

本组患者中,均于注射后 1 周内开始见效,7—14 天明显缓解,疗效持续 8—20 周,在治疗后 14d 按 Tsui 评分计算,完全缓解者 4 例,明显缓解者 9 例,部分缓解者 2 例,无效 1 例,总有效率 81.25%。注射前 12.56±2.59 分和注射后 14d 4.87±2.28 分经 *t* 检验比较有显著性差异($P<0.001$)。本组有 6 例患者复发后重复注射 2—3 次,疗效与首次注射相同。有 2 例患者诉治疗后出现颈部肌肉疼痛,1 例出现颈肌无力但在 2 周后恢复,余患者无过敏反应及其他药物副作用表现。

复发患者的复发病状均较治疗前有不同程度的减轻,重复注射时剂量相同或稍有减少,效果无下降。

3 讨论

痉挛性斜颈是一种常见的局限性肌张力障碍疾病之一,且近年来其发病率有增高的趋势。在新加坡进行的一项中国人种占总数 77% 的病例回顾性调查研究表明^[2],痉挛性斜颈是最常见的局限性肌

张力障碍疾病之一。研究结果同时显示:中国人种与同组的马来人种及印度人种相比,痉挛性斜颈的发病率在不同种族间并没有明显差别,并且男女发病率无明显差别。我国学者近期的研究与以上结果相似^[3]。本组中男女发病人数比例 3:1,可能与例数较少有关。

痉挛性斜颈根据病因可分为原发性或继发性。原发性痉挛性斜颈病因不明,有遗传背景的患者被认为可能与 DYT1 基因部分位点缺失有关。英国报道^[4]:在一组小于 28 岁的年轻痉挛性斜颈患者中,26.3% 的患者有震颤和(或)肌张力障碍的家族史。继发性痉挛性斜颈可能与中枢或周围神经的外伤、使用多巴胺受体拮抗剂和神经退行性疾病等其他造成中枢神经(如基底节区)功能障碍的因素有关^[5]。大部分痉挛性斜颈患者为原发性。

本病可见于任何年龄,本组患者多为中青年患者。发病开始多轻微而缓慢发展,以后病变的范围和程度加重至不能控制。临床表现为头颈部肌肉姿势异常倾斜,并常伴有头部震颤徐动或痉挛性不自主运动,有时因频繁肌肉痉挛而感肌肉疼痛。按累及肌肉的不同临床上可分为四种类型,以扭转型和侧倾型最常见。

A 型肉毒毒素可以作用于神经肌肉接头,通过抑制突触前膜乙酰胆碱释放来减轻肌肉收缩,因此 2000 年被美国食品和药品管理局批准用于治疗痉挛性斜颈。通过对 1969—2005 年 Medline 中发表的相关文献进行循证医学分析^[6],证明 A 型肉毒毒素可以有效改善痉挛性斜颈的临床症状。而其他研究显示^[7-8],肌注肉毒毒素作用除纠正异常姿势和运动外,还可以减轻头颈部疼痛、防止挛缩及其他并发症,比如患病后随之可能产生的颈椎退行性变和神经根病。因而相对于其他治疗手段,国外临床上趋向于首选肌注 A 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈^[9-10]。国外在 BOTOX 应用早期进行的一系列对照研究表明,分别在 100—140U^[11]、150U^[12]和 140—165U^[13]的用量时,患者的临床表现得到最佳改善。相似的,我们在临床中观察,应用国产 A 型肉毒毒素治疗斜颈相关剂量为 2.5—5.0U/点,初次总量 100U、如需重复注射则控制在 200U 以内的剂量可较好的改善症状,且不良反应较少。一般的,BTX-A 肌注治疗痉挛性斜颈 1 周内即可见效,平均疗效可达 2—6 个月。对本组患者随访,治疗前后 Tsui 评分经统计学比较有显著性差异,说明治疗效果明显,回访调查共有 14 例(87.5%)患者对疗效表示满意。

美国食品药品监督管理局对截止到 2003 年 5 月份

BOTOX 治疗痉挛性斜颈出现的不良反应统计^[14], 常见的为吞咽困难、颈肌无力、上呼吸道感染、颈痛和口干等, 而我们观察只有个别患者使用后出现颈肌无力和颈痛。同治疗效果相比, 药物副作用引起的症状大多是短暂的、可逆的, 在治疗后两周内发生, 一般都可逐渐自行恢复, 这与国内学者用 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的经验相似^[15], 但仍应慎重, 因药物可能会引起呼吸肌麻痹和肺部感染等严重不良反应, 故每次治疗前都要向患者讲清药物可能的副作用, 以及一旦出现严重副作用时应马上就近治疗的注意事项并签署知情同意书。副作用可能与剂量大小有关, 国外研究发现注射剂量大于 100U 时患者副作用发生率升高。除此之外, 国外不少报道在治疗痉挛性斜颈时观察到发生了 A 型肉毒毒素抵抗, 这主要是因为产生了 A 型肉毒毒素抗体。如果发现患者再次注射 BTX-A 后疗效不佳, 应首先应排除抗体的生成。有学者建议用测定患者血清中的 H 链中的缩氨酸水平的方法来辨别是否存在抗毒素抗体^[16]。如果无抗体的生成则可以在肌电图的引导下进行注射, 进而提高疗效。来自台湾地区的临床研究表明在肌电图下行肉毒毒素肌注的优点有^[17]: ①与普通注射相比, 引起的副作用更少; ②能有的放矢查找活动明显的痉挛肌肉从而增加疗效; ③可以间接的减少口服药的剂量。所以我们建议凭经验注射疗效不佳或副作用较多时可以行此检查。注射剂量可根据肌电图结果、斜颈的类型、肌肥大的程度。不过国外学者发现, BTX-A 抵抗发生率还是较低的^[18]。即使出现了 BTX-A 的抵抗, 还可以选择其他类型的肉毒毒素。现在国外应用较成熟的肉毒毒素还有 BTX-B^[19], 亦可用于治疗痉挛性斜颈。而在意大利报道 BTX-C 和 BTX-F 已经开始初步应用于临床^[20]。但需要注意的是, 德国的一项试验显示^[21]: 短时间内注射高剂量、纯度低的 BTX-A 产生“抵抗”的危险大大增加。另外, Tassorelli C^[22]的研究表明, BTX-A 加用理疗组与单用 BTX-A 相比, 临床改善时间持续时间长, 有效治疗剂量减少。

另外, 选择性的去周围神经手术和微血管减压术等则是目前较常见的外科治疗痉挛性斜颈的方法。国内外已经有不少行胸锁乳突肌去神经术治疗此病的报道, 但目前尚缺少大规模临床试验研究; 微血管减压术常用于有明确血管压迫相应神经的患者; 而 Botzel K^[23]对 8 例患者行一种较新的苍白球的深脑刺激治疗手术后显示疗效较好, 并且未累计肩部, 只有强直而无阵挛的患者效果更明显, 所以对于难治性痉挛性斜颈, 深脑刺激也可作为治疗方法

之一, 但其远期疗效亦需进一步观察。所以综合目前治疗手段来看, 局部肌注 BTX-A 仍是治疗痉挛性斜颈有效、安全、方便、简单的方法之一。

参考文献

- [1] Tsui JKC, Eisen A, Tan LC. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis [J]. *Lancet*, 1986, 2(8501):245—247.
- [2] Jamora RD, Tan AK. A 9-year review of dystonia from a movement disorders clinic in Singapore [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(1):77—81.
- [3] 刘宁疆, 张本恕. 肌张力障碍的临床研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36(6):440—441.
- [4] Koukouni V, Martino D, Arabia. The entity of young onset primary cervical dystonia [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(6):843—847.
- [5] Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia pathophysiology and treatment [J]. *Options Drugs*, 2001, 61(13):1921—1943.
- [6] Ihde SK, Konstantinovic VS. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: an evidence-based review [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 104(2):e1—11.
- [7] Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia [J]. *Neurotox Res*, 2006, 9(2-3):145—148.
- [8] Ondo WG, Gollomp S. A pilot study of botulinum toxin A for headache in cervical dystonia [J]. *Headache*, 2005, 45(8):1073—1077.
- [9] Mezaki T, Hayashi A, Nakase H. Therapy of dystonia in Japan [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2005, 45(9):634—642.
- [10] Skogseid IM, Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(3):163—170.
- [11] Douglas J, Gelb, Daniel H, Lowenstein, Michael J, Aminoff. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis [J]. *Neurology*, 1989, 39(1):80—84.
- [12] Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients [J]. *Mov Disord*, 1991, 6(2):145—150.
- [13] Greene P, Kang U, Fahn S. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis [J]. *Neurology*, 1990, 40(8):1213—1218.
- [14] Coté TR, Mohan AK, Polder JA. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53(3):407—415.
- [15] 任玉玲, 白静平, 聂吉. A 型肉毒毒素用于治疗面肌痉挛的疗效观察 [J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(10):910—911.
- [16] Atassi MZ, Dolimbek BZ, Deitiker P. A peptide-based immunoassay for antibodies against botulinum neurotoxin A [J]. *J mol Recognit*, 2007, 20(1):15—21.
- [17] Lee LH, Chang WN, Chang CS. The finding and evaluation of EMG-guided BOTOX injection in cervical dystonia [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2004, 13(2):71—76.
- [18] Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia [J]. *Neurotox Res*, 2006, 9(2-3):145—148.
- [19] Ferreira JJ, Costa J, Coelho M. The management of cervical dystonia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(2):129—140.
- [20] Eleopra R, Tugnoli V, Quatralo R. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type C and botulinum toxin type F [J]. *Neurotox Res*, 2006, 9(2-3):127—131.
- [21] Dressler D, Adib Saberi F. New formulation of Botox: complete antibody-induced treatment failure in cervical dystonia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(1):108—109.
- [22] Tassorelli C, Mancini F, Balloni L. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: An integrated approach to idiopathic cervical dystonia [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(12):2240—2243.
- [23] Botzel K, Steude U. First experiences in deep brain stimulation for cervical dystonia [J]. *Nervenarzt*, 2006, 77(8):940—945.