

## A型肉毒毒素治疗原发性三叉神经痛的疗效观察\*

申继红<sup>1</sup> 连亚军<sup>1,2</sup> 郑亚珂<sup>1</sup> 张海峰<sup>1</sup> 谢媛媛<sup>1</sup> 魏红玲<sup>1</sup>

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是神经内科常见疾病,主要表现为三叉神经分布区反复发作的、短暂的、阵发性剧痛,给患者造成极大的痛苦,严重影响了工作和生活。因其病因和发病机制不明确,治疗方法多种多样,但疗效差强人意。A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)是肉毒梭菌产生的一种细菌外毒素,可抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,产生肌松作用,目前已广泛应用于美容领域及肌张力障碍性疾病<sup>[1]</sup>。近年来许多研究发现<sup>[2]</sup>,A型肉毒毒素可用于多种疼痛性疾病的治疗。目前国内尚无用于治疗三叉神经痛的报告。我院自2009年9月开始,用A型肉毒毒素治疗原发性三叉神经痛患者15例,随访3—15个月,取得较好的效果且副作用轻微,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

原发性三叉神经痛的诊断标准按2004年国际头痛学会分类委员会确定的诊断标准<sup>[3]</sup>确诊。我院神经内科门诊及住院患者共15例,均有典型三叉神经痛病史,经头颅CT或MRI排除其他占位性病变,诊断为原发性三叉神经痛,其中男4例,女11例;年龄41—93岁,平均59.20岁;病程4个月—15年,平均5.76年。疼痛均为单侧,其中左侧4例,右侧11例;第I支受累1例,第II支受累6例,第III支受累5例,第I、II支同时受累1例,第II、III支同时受累2例。全部病例均曾服用卡马西平等药物效果差,VAS评分为 $8.96 \pm 1.59$ 分。

#### 1.2 治疗方法

采用兰州生物制品研究所生产的A型肉毒毒素冻干结晶(商品名:衡力,100U/支),用0.9%氯化钠注射液稀释至5.0U/0.1ml,用1ml注射器,根据受累分支及疼痛程度,在疼痛部位及扳机点行单次疼痛部位皮内注射,进针深度约为0.1cm,每个皮丘注入0.05—0.1ml,使之直径为1.5—2cm苍白桔皮样皮丘,每个皮丘间隔1.0cm。每次注射总量40—150U。注射后留观2h。1—2周后根据患者情况适量追加10—70U,总剂量45—170U。治疗后患者仍服用卡马西平片,

剂量及用法同治疗前,以减少误差。

#### 1.3 疗效评价

嘱患者记疼痛日记,并定期门诊或电话随访。于治疗前及治疗后每周测评1次,观察其发作程度、频率及不良反应。采用VAS评分:0分为无痛,1—3分为轻度疼痛,4—6分为中度疼痛,7—9分为重度疼痛,10分为剧痛。疗效评定标准:①控制为疼痛消失;②显效为疼痛减轻75%以上;③有效为疼痛减轻50%—75%;④效差或无效为疼痛减轻50%以下。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS10.0统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差及中位数2种形式表示;采用多个相关样本资料非参数检验(Friedman检验),对治疗前后不同时间VAS评分进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。计数资料采用多组有序变量资料的秩和检验(Kruskal-Wallis H检验),对治疗前后不同时间各等级病例数构成进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

### 2 结果

A型肉毒毒素的起效时间及疗效维持时间:起效时间为12h—17d [ $(6.96 \pm 4.92)$ d,  $n=14$ ],疗效达峰时间为2d—55d [ $(21.22 \pm 16.49)$ d,  $n=14$ ]维持时间为15d—15个月,1例无效。

A型肉毒毒素治疗前后VAS评分变化:经Friedman检验,治疗前( $8.89 \pm 1.59$ 分)及治疗后第1周( $5.04 \pm 3.09$ 分)、第4周( $3.26 \pm 3.50$ 分)、第8周( $2.71 \pm 3.58$ 分)、第12周( $3.22 \pm 3.76$ 分)VAS评分比较差异具有显著性意义( $P < 0.01$ )。

A型肉毒毒素治疗后剧痛及重度疼痛例数减少,轻度及无痛例数增加。治疗前后不同时间各等级病例数构成具有显著性差异( $P < 0.01$ ),见表1。

A型肉毒毒素治疗三叉神经痛疗效评定及不良反应:治疗后第1周、4周、8周、12周有效率分别为46%、60%、73%、60%。15例患者中,有6例于治疗后7—11天出现不良反应,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.05.024

\*基金项目:郑州大学青年骨干教师资助计划;2007年郑州大学第一附属医院博士启动基金资助项目

1 郑州大学第一附属医院神经内科,450052; 2 通讯作者

作者简介:申继红,女,硕士研究生;收稿日期:2010-12-13

表1 BTX-A治疗前后疼痛程度分级变化

疼痛程度分级	治疗前		治疗后1周		治疗后4周		治疗后8周		治疗后12周	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
剧痛	9	60	1	7	1	7	1	7	1	7
重度疼痛	4	27	5	33	3	20	2	13	3	20
中度疼痛	2	13	3	20	1	7	2	13	3	20
轻度疼痛	0	0	4	27	4	26	3	20	1	7
无痛	0	0	2	13	6	40	7	47	7	46

经 Kruskal-Wallis H 检验,  $\chi^2=24.84, df=4, P<0.01$ , 治疗前后不同时间各等级病例数构成具有显著性差异

表现为轻度眼睑下垂或口角歪斜, 均未进行处理, 经1—4个月完全缓解。15例均无明显全身不良反应。

### 3 讨论

A型肉毒毒素用于治疗疼痛性疾病的研究才刚刚起步, 许多问题尚需进一步探讨。目前国外有少数几篇关于A型肉毒毒素应用于治疗三叉神经痛的报道。其研究方法、注射的剂量和部位等不尽相同, 但初步效果令人满意。2002年, Micheli F<sup>[9]</sup>采用A型肉毒毒素对一例右侧面肌痉挛并三叉神经痛的70岁男性患者进行治疗, 选取右侧眼轮匝肌处5点及颊肌处1点, 每点2.5IU, 数天内, 面肌痉挛缓解, 疼痛亦有较大改善。Allam<sup>[5]</sup>治疗1例75岁三叉神经痛患者, 病史8年, 曾服用卡马西平片、阿米替林片并行神经阻滞疗效欠佳。给予A型肉毒毒素皮下注射(于三叉神经的第1、2支额颞部及眶周选8点注射, 每点2IU, 共16IU), 治疗前及治疗后7天、30天、60天、90天VAS评分分别为8.2分、5.4分、2.5分、2.5分和4.5分。Turk<sup>[6]</sup>对8例难治性三叉神经痛患者在颧弓上下2点各注射50IU肉毒毒素, 所有患者均在注射后数小时至数天内, 疼痛即有减轻, 注射后 $3.2 \pm 2$ 天, 疼痛次数及程度均有明显下降, 且无明显不良反应。Carlos<sup>[7]</sup>用A型肉毒毒素对12例原发性三叉神经痛患者进行治疗, 在疼痛区域, 尤其是扳机点进行皮下注射, 每人20—50IU。其中10例患者在注射后数分钟内, 疼痛即有减轻, 注射后2周, 疼痛区域完全消失, 触摸皮肤无任何疼痛不适, 并提出: 剂量越大, 疼痛缓解越快。Behnam Bohluli等<sup>[8]</sup>采用A型肉毒毒素为15例患者在扳机点行治疗, 每人50U, 也取得较好效果。国外亦有报道对1例病史较长<sup>[9]</sup>, 多种药物无效, 封闭、手术治疗失败的患者行A型肉毒毒素治疗, 于右鼻外侧触发点处注射60IU, 右颞区注射40IU, 第2天右鼻外侧疼痛即完全缓解, 疗效维持5个月。

本研究亦选取疼痛部位及扳机点为注射位点, 剂量根据患者的疼痛程度及受累面积大小而定, 每人40—150U, 并可酌情2周后追加10—70U。本研究最大剂量为170IU, 较文献报道的剂量要大(100IU)<sup>[9]</sup>, 该患者在注射后第1周VAS由10.0分减为3.0分, 第10天疼痛完全消失, 至随访结束, 疗效已维持8周, 虽然剂量较大, 但无明显副作用出现。本研

究中疗效最好的2例患者, 至今已分别持续12个月及15个月未再疼痛, 其注射剂量分别为50IU和65IU, 所以作者认为并非剂量越大疗效越佳。15例中有1例患者治疗后疼痛无丝毫减轻, 该患者年龄较大(74岁), 病程较长(8年), 且合并有冠心病及青光眼等疾病。作者也认为年龄、病程及有无合并其他疾病可能也是影响疗效的因素。迄今报道疗效维持时间最长的为5个月<sup>[9]</sup>, 本研究最长15个月, 现仍未复发, 是目前国内外疗效维持时间最长的报道, 可能与患者年龄偏小, 病史较短有关。疼痛起效时间一般为数天, 文献报道最快为数分钟<sup>[7]</sup>, 本研究显示起效最快为12h。本研究中1例出现轻度的眼睑下垂, 5例出现口角歪斜, 经1—4个月完全缓解, 无1例出现全身不良反应。

研究已经证明, A型肉毒毒素在多种疼痛性疾病中具有止痛作用, 但其机制尚不明确。Aoki<sup>[10]</sup>发现, 在甲醛诱发炎症的小鼠动物模型中, A型肉毒毒素能抑制甲醛诱发的炎症性疼痛及外周感觉神经末梢谷氨酸和神经肽类(如P物质)等神经递质的释放。近年来, 许多科学家致力于肉毒毒素自身镇痛机制的研究, 并认为其可能与治疗其他疼痛综合征具有相似的机制。A型肉毒毒素能逆向传入中枢神经系统, 直接调节P物质、脑磷脂的表达, 直接抑制三叉神经-血管系统的活性<sup>[11]</sup>, 从而缓解疼痛。肉毒毒素或其降解产物可能通过减少交感神经的传递和减少抑制性中间神经元中Renshaw细胞的抑制作用而间接作用于脊髓达到镇痛作用<sup>[12]</sup>。有研究指出, A型肉毒毒素对感觉系统有阻断作用, 它可能直接作用于伤害感受器, 在神经传入中枢通路中起到了抗感受伤害的作用<sup>[13]</sup>。也有研究者认为A型肉毒毒素治疗疼痛的机制不仅与乙酰胆碱释放受到抑制有关, 而且与副交感神经系统作用的阻断有关<sup>[14]</sup>。

目前国内外相关报道中, 肉毒毒素对三叉神经痛的治疗效果近期随访比较理想, 远期结果尚待观察; 相关研究不多, 应用时间短, 研究规模小, 故其应用需大规模的临床试验和基础研究, 以便进一步了解其止痛机制, 探讨最佳剂量、注射量、注射方式、重复注射的长期效果等问题。

### 参考文献

- [1] 连亚军, 魏红玲, 张博爱, 等. A型肉毒毒素治疗面肌痉挛和局限性肌张力障碍795例[J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(2): 440—442.
- [2] 何浪, 赵英, 牛思萌. A型肉毒毒素在疼痛治疗中的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(5): 471—473.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd ed[J]. Cephalalgia, 2004; 24(Suppl 1): 9—160.
- [4] Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial effects of botuli-

(下转第488页)