

4 结论

葛根素补充可以降低大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数和红细胞刚性指数的水平,有效改善血液流变水平,提高大鼠的运动能力。葛根素对于运动疲劳的产生和恢复都有积极的作用。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 广州: 广东科技出版社, 1995: 297.
[2] 张好琳,梁敬钰. 葛根素研究进展[J]. 海峡药学, 2005, 17(1): 2—5.
[3] Connes P, Tripette J, Mukisi-Mukaza M, et al. Relationships between hemodynamic, hemorheological and metabolic responses during exercise[J]. Biorheology, 2009, 46(2): 133—143.
[4] 于基国. 运动和运动训练对红细胞的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1997, 16(2): 146—147.
[5] Cakir-Atabek H, Atsak P, Gunduz N, et al. Effects of resis-

tance training intensity on deformability and aggregation of red blood cells[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2009, 41(4): 251—261.
[6] Gillen CM, Lee R, Mack GW, et al. Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol[J]. J Appl Physiol, 1991, 71(5): 1914—1920.
[7] Fortney SM, Nadel ER, Wenger CB, et al. Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans[J]. J Appl Physiol, 1981, 51(6): 1594—1600.
[8] 彭莉,李焕春,肖国强. 力竭性运动影响血液流变性的相关因素分析[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2006, 31(3): 173—176.
[9] Galea G, Davidson RJ. Hemorheology of marathon running[J]. Int J Sports Med, 1985(6): 136—138.
[10] 龚志刚,胡红霞,朱笃,等. 葛根素对糖尿病大鼠血糖和抗氧化能力的影响[J]. 食品科学, 2006, 11(27): 498—501.
[11] 龚志刚,石向群,钱铁青. 葛根素对运动大鼠血清自由基代谢及运动能力的影响[J]. 江西师范大学(自然科学版), 2008, 32(11): 24—126.

·临床研究·

两种浓度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效观察*

李又佳¹ 黄燕¹ 古志辉¹ 胡铭² 潘小兰¹

摘要

目的:评估两种浓度 A 型肉毒毒素治疗偏侧面肌痉挛的疗效及不良反应。

方法:20 例偏侧面肌痉挛随机分为高浓度组和低浓度组,分别采用 50U/ml 和 25U/ml 浓度 A 型肉毒毒素局部注射,比较两组的疗效、不良反应发生情况。

结果:两种浓度治疗均有效,3 个月内 Cohen 评分值在高浓度组下降 2.25 ± 0.55 ,低浓度组下降 2.20 ± 0.62 ,两组疗效无显著性差异($F=0.36, P=0.556$)。高浓度组(2.40 ± 1.39)d 起效,低浓度组(2.25 ± 1.21)d 起效,起效时间两组无差异($F=0.72, P=0.408$),而高浓度组比低浓度组疗效持续时间更长。两组均无过敏和全身中毒反应。不良反应发生率高浓度组 75%,低浓度组 20%,高浓度组大于低浓度组($P<0.0005$)。不良反应持续时间高浓度组(5.67 ± 1.49)周,低浓度组(3.50 ± 0.58)周,高浓度组不良反应持续更长($P=0.014$)。两组不良反应均未做特殊处理,较短时间内自行消失。

结论:A 型肉毒毒素局部注射治疗偏侧面肌痉挛疗效肯定,高低两种浓度各有优缺点,可根据患者病情及意愿进行选择。

关键词 肉毒毒素; 浓度; 偏侧面肌痉挛; 随机对照试验

中图分类号: R745.12, R493 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-1242(2012)-07-0642-03

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.07.013

*基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600031);广东省医学科研基金(A20710651)、肇庆市科技创新项目(2007E111)

1 广东省肇庆市第一人民医院神经内科,526021; 2 肇庆市高新技术开发区人民医院

作者简介:李又佳,男,副主任医师; 收稿日期:2012-02-29

偏侧面肌痉挛是神经科临床常见而难治的疾病,它的治疗一直是神经科医生感到棘手的难题,以往最多见的治疗方法是口服药物治疗、理疗或手术。口服药物治疗往往副作用较大而治疗效果却不理想;理疗效果欠佳且维持时间较短;手术治疗多有肯定疗效,但创伤明显且具有一定的危险性,并有相当数量的病例复发^[1]。20世纪90年代以来,国内外应用A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)局部注射治疗偏侧面肌痉挛取得较好疗效,被认为是近年神经科治疗领域的重大进展。但目前各家的具体治疗浓度不尽相同,疗效及副作用发生率不同^[2-5]。本研究拟通过随机双盲自身交叉对照的临床研究方法,使用非肌电引导下的徒手定位注射技术,采用不同稀释度的BTX-A局部注射治疗偏侧面肌痉挛,以寻找较佳的BTX-A治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于2007年11月—2010年12月在我院就诊的偏侧面肌痉挛患者。入选标准:①Cohen评分 ≥ 2 ;②至少曾经口服药物治疗或理疗3个月且疗效不满意者,或者不能耐受药物者,或手术后复发者;③依从性较好者;④患者知情同意。排除标准:近期有发热及急性传染病者;过敏体质者;孕妇;血液病者;严重的心、肝、肾等重要脏器功能异常者;正在使用氨基甙类抗生素或其他影响神经肌肉传导的药物者;重症肌无力、Lambert-Eaton综合征、运动神经元病等患者;患有急性或难以控制的其他疾病者。终止标准:治疗期间因注射BTX-A发生严重或不可逆性不良反应者。符合上述标准入选病例20例,研究中无脱落、无失访(部分病例的Cohen评分为电话随访获得),年龄(52.9 ± 11.4)岁;男7例,女13例;病程(4.35 ± 3.12)年;Cohen分级:(2.8 ± 0.5)级。

1.2 治疗方案

采用随机双盲自身交叉对照的临床研究方法。使用随机数字表法把入选病例随机分为两组,高浓度注射组(50U/ml)和低浓度注射组(25U/ml),患者复发后重复注射时则两组交叉,对患者和疗效评估者实施盲法。药物采用我国卫生部兰州生物制品研究所生产的注射用BTX-A,置于 -5°C — -20°C 冰箱中保存。使用时以9g/l氯化钠注射液稀释成所需浓度,于配制后尽量在1h(不超过4h)内注射完毕。治疗前由专人确诊,治疗期间一般不使用其他抗痉挛药物。患者取坐位或卧位,用1ml皮试注射器,4.5号针头,使用非肌电引导下的徒手定位注射技术,采用多点注射方法,注射部位为眼轮匝肌、颧肌、颊肌、鼻肌、口轮匝肌和颈部肌群等,一般每个位点相隔2—4cm,每点皮下或肌肉注射2.5—5U,严禁注入血管内。记录首次治疗的注射点、针数和剂量,重复注射时注射点、针数和剂量不变。我们的前期研究确定BTX-A局

部肌肉注射后症状改善最长可持续时间为11个月^[6],我们设定的药物清洗期为12个月,复发者的重复治疗与前次治疗间隔期为12个月。观察指标:按照统一表格填写治疗前后肌肉痉挛强度、起效时间、疗效达到高峰时间、疗效持续时间和不良反应。注射后由专人随访,时间为1周内,1、2、3、4、5、6个月及1年。

1.3 疗效评定

评价指标:痉挛程度按Cohen标准分级,Cohen评分下降 ≥ 1 级为治疗有效,Cohen评分下降1级以上所需天数为起效时间,痉挛强度上升 ≥ 1 级为复发标准。安全性评价:不良反应发生率及其持续时间。

1.4 统计学分析

采用SPSS13.0统计分析软件,数值资料的统计描述均采用平均值 \pm 标准差,检验均为双侧假设检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。两组治疗效果及起效时间采用两阶段交叉设计资料的方差分析;不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验;不良反应持续时间的比较采用秩和检验。

2 结果

入选病例BTX-A用量(47.25 ± 5.5)U,两组BTX-A用量相同。两种浓度治疗顺序之间的差异无显著性意义($P > 0.05$,表1)。

两组治疗均有效,注射后1—5d起效,1周内均达疗效高峰,其中高浓度组(2.40 ± 1.39)d起效,低浓度组(2.25 ± 1.21)d起效,起效时间两组无差异($F=0.72, P=0.408$)。3个月内两组Cohen下降值无区别,疗效持续时间3—5月,高浓度比低浓度疗效持续时间更长(表2)。其中2例复发时Cohen分级较治疗前下降1级。两组均无过敏和全身中毒反应。高浓度组不良反应15例,不良反应发生率为75%(15/20);低浓度组不良反应4例,不良反应发生率为20%(4/20),高浓度组不良反应发生率明显高于低浓度组(表3)。两组不良反应均未做特殊处理,3—8周后完全消失。

不良反应亦于注射后1—5d出现,出现时间两组亦无区别,与起效时间研究结果相同。低浓度组不良反应3—4周自行消退,高浓度组部分8周才消退,两组不良反应持续时间有差异(表4)。

表1 两组主效应阶段间比较

	先高浓度后低浓度 度Cohen分下降值 (n=20)		先低浓度组后高浓度 度Cohen分下降值 (n=20)		F值	P值
	$(\bar{x} \pm s)$		$(\bar{x} \pm s)$			
治疗后第1周至3个月内	2.30 \pm 0.57	2.15 \pm 0.59	3.24	0.089		
治疗后第4个月	2.10 \pm 0.64	1.95 \pm 0.51	1.33	0.26		
治疗后第5个月	0.50 \pm 0.51	0.35 \pm 0.49	1.00	0.33		
治疗后第6/12个月	0.10 \pm 0.31	0	2.00	0.17		

表2 两组Cohen下降值比较 (x±s)

	高浓度组 (n=20)	低浓度组 (n=20)	F值	P值
治疗后第1周至3个月内	2.25 ± 0.55	2.20 ± 0.62	0.36	0.556
治疗后第4个月	2.20 ± 0.62	1.85 ± 0.49	7.23	0.015
治疗后第5个月	0.60 ± 0.50	0.25 ± 0.44	5.444	0.031
治疗后第6/12月	0.05 ± 0.22	0.05 ± 0.22	0	1.000

表3 两组治疗后不良反应发生情况 (例)

组别	例数	口角歪斜	上睑下垂	闭目无力	溢泪	合计
高浓度组	20	11	2	1	1	15
低浓度组	20	4	0	0	0	4
P		0.022				< 0.0005

表4 两组治疗后不良反应持续时间 (周)

组别	例数	口角歪斜	上睑下垂	闭目无力	溢泪	合计
高浓度组	15	5.73 ± 1.68	6.0	6.0	4.0	5.67 ± 1.49
低浓度组	4	3.50 ± 0.58	0	0	0	3.50 ± 0.58
P		0.024				0.014

3 讨论

BTX-A肌肉局部注射后阻滞突触前膜乙酰胆碱释放从而缓解肌肉痉挛。BTX-A去神经效果不是永久的,在运动终板功能重建后,神经传导和肌肉收缩力又得以逐步恢复,重复注射依然有效。

国内外现有的BTX-A局部注射治疗偏侧面肌痉挛应用的注射浓度多为25—50U/ml,但各家不同治疗浓度报道的疗效及副作用差异较大。很多研究认为不同浓度疗效并无差异且高浓度导致不良反应发生率增加。但亦有报道认为50U/ml较25U/ml更有效,低浓度注射容易导致重复注射间隔的时间过短,从而更易产生抗体和耐药性。然而绝大多数临床研究仅为回顾性的,未随机,没有设置对照组,证据级别较低,结论难以让人信服^[2-8]。目前设计合理、质量可靠的随机对照试验很少,急需前瞻性的随机对照临床试验加以阐明。

BTX-A的作用部位为痉挛肌肉的神经肌肉接头,临床症状的改善取决于它对神经肌肉接头处神经递质的封闭程度,因此,理论上BTX-A注射得愈多效果愈好。但是,一个部位注射的BTX-A达到一定量后,它会渗透至邻近肌肉导致副作用。BTX-A必须稀释后才能注射,矛盾的是,浓度越低效果越差,浓度越高副作用越大^[9]。理想的BTX-A治疗是在保证疗效的前提下,把副作用降到最低。

我们应用高低两种浓度BTX-A治疗偏侧面肌痉挛发现,两种浓度治疗均有效,起效时间和疗效均无显著性差异,

而高浓度比低浓度疗效持续时间更长。提示BTX-A治疗偏侧面肌痉挛效果肯定,高浓度重复注射间隔时间可以更久,不易产生抗体,治疗次数减少,患者痛苦减少,经济负担减轻。

我们的研究显示,两组患者均无过敏和全身中毒反应,但高浓度副作用更重,副作用持续时间更长。但两组不良反应均未做特殊处理,较短时间内即自行完全消失。表明BTX-A治疗偏侧面肌痉挛比较安全,副作用轻微短暂,患者易于接受,为治疗面肌痉挛的有效方法。

总之,本研究显示BTX-A局部注射治疗偏侧面肌痉挛疗效肯定,高低两种浓度各有优缺点,可根据患者病情及意愿进行选择,但最终结论尚需经多中心大样本研究证实。

参考文献

- Ray DK, Bahgat D, McCartney S, et al. Surgical outcome and improvement in quality of life after microvascular decompression for hemifacial spasms: a case series assessment using a validated disease-specific scale [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010, 88(6): 383—389.
- 焦岩, 江恒. A型肉毒毒素治疗面肌痉挛的临床疗效分析[J]. *重庆医学*, 2010, (39)6: 653—655.
- 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.
- Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4): 502—505.
- Pérez-Saldaña MT, Parkhutik V, Boscá-Blasco ME, et al. Hemifacial spasm: over 10 years of treatment with botulinum toxin [J]. *Rev Neurol*, 2007, 45(10): 582—586.
- 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[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(13): 2448—2449.
- 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[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(15): 1428—1429.
- Nestor MS, Ablon GR. Duration of Action of Abobotulinumtoxin A and Onabotulinumtoxin A: A Randomized, Double-blind Study Using a Contralateral Frontalis Model [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011, 4(9): 43—49.
- Harrison AR, Berbos Z, Zaldivar RA, et al. Modulating neuromuscular junction density changes in botulinum toxin-treated orbicularis oculi muscle [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2): 982—986.