

肉毒毒素治疗颈部肌张力障碍责任肌的判断和选择

肖熠斐¹ 罗 秋² 姚黎清^{2,3}

痉挛性斜颈(cervical dystonia, CD)是临床上最常见原发性肌张力障碍,流行病学调查显示发病率为在5.7/10万—400/10万之间^[1-3]。CD除了表现为颈部肌肉不自主收缩外,68%—75%的患者伴明显的疼痛,加剧了日常生活活动障碍^[4]。在单纯扭转型斜颈中,最常见的痉挛肌是胸锁乳突肌、头夹肌和斜方肌;在复杂痉挛性斜颈患者,如后仰型、前屈型、侧屈型斜颈,其余相应的颈肌会受累^[5],如头长肌、斜角肌、肩胛提肌等;“点头征”可能是颈部多个肌肉同时收缩的结果,“鹅颈征”主要受累肌是颈前方肌肉,如胸锁乳突肌、颈长肌和前斜角肌,而伸直肌群,如肩胛提肌、头半棘肌、枕骨下肌等为了维持头部和眼睛的水平位置其张力也会增加。许多痉挛性斜颈患者常表现为多种类型异常姿势的组合^[6-7]。

原发性痉挛性斜颈病因尚未明确,目前认为与遗传、环境、外伤、药物、神经递质紊乱及基底核-丘脑-皮质环路的功能异常^[8]等多种因素及其相互作用有关。迄今已经报道20余种以DYT1—25基因型命名、与肌张力障碍发病相关的基因学异常^[9],其中DYT6和DYT7可能与成人起病的局灶型肌张力障碍相关。最新研究发现,CIZ1基因突变或许与CD发生相关^[10]。目前针对CD的治疗主要为对症治疗,包括口服药物、外科手术、脑深部电刺激术及肉毒毒素注射,其中A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)是目前临床上治疗CD的首选方法^[11-14]。BTX-A能裂解突触相关蛋白(SNAP-25),阻滞乙酰胆碱释放,引起化学性去神经支配,缓解肌肉痉挛,发挥治疗作用^[15-16]。BTX-A能显著改善85%斜颈患者的异常姿势,缓解患者疼痛^[17-18]。多项研究显示,肉毒毒素治疗斜颈的有效率达90%—95%^[19],常见的不良反应有吞咽困难和颈肌无力,但通常都是轻微可逆的^[20-21],然而,BTX-A具有免疫原性,多次重复注射会因阻滞性肉毒毒素抗体产生而失去疗效^[22],且专家普遍认为,准确选择、定位责任肌及适宜剂量肉毒毒素注射是获得满意疗效的关键^[23]。如何准确定位及使有效剂量减至最低,避免过于频繁地注射,使BTX-A得到合理应用将成为我们研究的重点。因此,本文就CD患者痉挛肌的选择方式上的文献做一综述。

1 临床评估

临床医生通常根据临床表现选择需注射的颈肌,例如异常的头位、肌肉的触诊、有无肩上抬及有无疼痛等,此方法经济、便捷、无痛苦。然而,Brans等^[24]和Van Gerpen等^[25]将CD患者的临床评估结果与肌电图判断结果进行比较,发现临床评估选择痉挛肌的敏感性只有35%—59%,特异性约为74%—75%。Van Gerpen等指出肌肉肥大及肩上抬与受累肌肉并不完全一致。Dressler D等^[7]比较了10例CD患者颈肌的痉挛模式,发现不同颈肌痉挛可表现出相似的头位偏斜型式。由此可见,CD痉挛模式远比临床表现复杂,即使是有经验的检查者单凭临床查体也不能准确检出参与异常运动的痉挛肌。

2 肌电图评估

2.1 针极电图(Needle EMG)

痉挛在肌电图的表现为肌肉的电活动增强,以此可鉴别正常肌和痉挛肌。Comella等^[26]对52例斜颈患者进行随机对照研究,临床判断结合多导联EMG和仅凭临床判断选择痉挛肌进行BTX-A局部注射,两组治疗前后比较,用TWSTR量表评价疗效,结果显示结合多导联EMG判断痉挛肌可提高BTX-A局部注射的疗效。Lee LH等^[27]的一项小规模非随机对照试验也进一步证实了以上结论。

EMG在继发性无效斜颈患者中也彰显了其应用价值。Cordivari等^[28]对20例BTX-A治疗继发性治疗失败的斜颈患者进行肉毒素抗体的检测、采用EMG判断痉挛肌及在肌电引导下进行肉毒素注射,发现在继发性治疗失败但肉毒素抗体阴性的斜颈患者中,用EMG选择痉挛肌行BTX-A注射TWSTR评分明显下降。Nijmeijer等^[29]对40例转诊到作者所在三级机构的,BTX-A治疗效果不佳的CD患者,采用EMG判断痉挛肌后再次行BTX-A注射,经过1年的随访及治疗,Tsui评分显著下降。

近年,有研究者采用肌电干扰型的频率分析和转折-波幅分析选择痉挛肌。Tijssen等^[30]对8例扭转型斜颈患者及8例健康对照者胸锁乳突肌和头夹肌的肌电活动进行频率分

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.06.022

1 昆明医科大学,昆明,650000; 2 昆明医科大学第二附属医院康复医学科; 3 通讯作者

作者简介:肖熠斐,女,硕士研究生; 收稿日期:2014-12-12

析,发现受累肌肉肌电活动的功率谱在4—7Hz频段。随后,Tijssen等^[31]对10例复合型斜颈患者用频率分析的方式选择痉挛肌,以多导联EMG为金标准,发现频率分析特异性高(98%),敏感性低(17%),因此,其在确定受累肌肉应用价值尚待证实。Finsterer等^[32]采用转折-波幅分析的方式为13例斜颈患者选择痉挛肌行BTX-A注射,结果显示,4周后92%患者的转折/秒及波幅/转折平均下降了27%。Werdelin等^[33]对26例斜颈患者进行随机对照盲法研究,实验组对每秒转折数大于100的颈肌行BTX-A注射。对照组,凭临床判断选择痉挛肌进行注射。经过1年的随访治疗,结果显示转折-波幅分析选择痉挛肌疗效优于对照组,提示肌电干扰型分析可通过准确定位痉挛肌使肉毒素治疗疗效最大化,并减少不良反应及抗体的产生,是一有价值的定量电生理检测方法,有助于选择靶肌肉、确定肉毒素剂量、判断疗效及注射时间间隔。针极肌电图用于判断CD责任肌在大型综合医院较为普遍,但仍未成为BTX-A治疗前的常规检查;然而,由于设备昂贵,操作的有创性及需较强专业技能等因素,基层医院尚未广泛普及。

2.2 表面肌电图(surface EMG,sEMG)

表面肌电信号是从皮肤表面电极引导、放大、记录下来的神经肌肉系统活动时的生物电信号,主要是浅层肌肉EMG和神经干电活动的综合效应,其变化与参与活动的运动单位数量、运动单位活动模式和代谢状态等因素有关,由于其无创性、实时性常用来研究动态及静态肌肉的功能状态,进行肌力、肌张力和肌肉疲劳度的评估。肌电积分值(integrated EMG,iEMG)是时域分析的一个指标,在时间不变的前提下,其值的大小在一定程度上反映参加工作的运动单位的数量多少和每个运动单位的放电大小^[34],可用于痉挛的评估,目前正逐渐用于临床检测,尚无用于CD痉挛肌选择的报道,但有研究者用表面肌电评价BTX-A治疗CD后疗效。郁正红等^[35]对30例旋转型CD患者,于BTX-A注射前和注射两周后分别用sEMG采集痉挛严重侧的颈伸肌、胸锁乳突肌在最大等长收缩条件下的平均功率频率(mean power frequency,MPF)、平均肌电值(average EMG,AEMG)的变化并同时进行Tsui评分,得出表面肌电图与Tsui评分结论相符,认为sEMG可作用BTX-A疗效的评价指标。sEMG的空间分辨率低,信号微弱,对深层肌肉状态的反应能力欠佳,目前看来,似乎没有可能用之寻找CD责任肌。

2.3 肌电引导

早在90年代就有文献报道^[26,36],肌电引导下注射BTX-A治疗痉挛性斜颈比徒手注射定位更加安全有效,并可减少肉毒素注射剂量。肌电引导仪通过显示的波形或肌电声判断痉挛及起定位的作用,与BTX-A注射同时进行,具有界面直观、价格低廉、仪器便携、操作简单等优点,但肌电引导仪与

标准肌电图仪的肌电信号和相关参数存在一定差异,且存在不能保留诊治患者的数据依据等缺点。

2.4 肌电图评价:视频肌电图

MunChau等^[37]在研究BTX-A治疗痉挛性斜颈失败患者的术前评估时,提出了一个新型的记录系统——视频肌电图(video EMG),即在做肌电图的同时,进行录像,把临床表现和EMG数据对应起来。vEMG同时提供临床表现及神经生理学的信息,有助于医生判断异常波形与患者临床表现的关系,有利于进行综合分析、评价,Video EMG或许能对临床BTX-A注射治疗痉挛性斜颈患者提供更加可靠的定位手段。

3 PET/CT成像

PET/CT成像能同时提供解剖显像和功能显像,它将微量的正电子核素示踪剂注射到人体内,采用PET探测这些正电子核素来追踪体内的生理生化过程,从而反映人体病理和生理过程,同时应用CT技术为这些核素分布情况进行精确定位^[38]。最常用的示踪剂为18F-FDG,细胞对18F-FDG的摄取量与其葡萄糖代谢率成正比,其量化指标标准化摄取值(standardized uptake values,SUV)亦增高。收缩骨骼肌的葡萄糖代谢增强,摄取18F-FDG越多,因此PET/CT可定位痉挛肌^[39-40]。Sung等^[39]对4例CD18F-FDG吸收增加的代谢旺盛的肌肉注射肉毒素,结果显示患者Tsui评分下降了82%,TWSTRS量表中的病情严重程度评分下降了73%,残疾程度评分下降了81%。Lee等^[40]随后也报道了采用PET/CT结合临床判断、pEMG评价的方式对8例CD患者选择痉挛肌行BTX-A注射后的疗效,8例患者在疼痛和运动方面均有改善,4周后Tsui评分下降了87%,TWSTR评分下降了65%。然而,以上两项研究均采用自身前后对照,无设置对照组。PET/CT或许可更好地对深部痉挛肌的进行判断,但费用昂贵,且有辐射,难以推广应用。

4 超声

超声具有无创无痛,方便价廉等优点,且能实时动态现象,无辐射影响,在超声引导下能准确定位靶肌肉,避开周围的血管与神经,减少吞咽困难和颈肌无力不良反应^[41],特别适用于深部、危险性大的靶肌的引导注射。但目前尚无在BTX-A注射前使用超声选择痉挛肌的报道。

5 小结

综上,寻找更加可靠的注射位点,达到更高的临床缓解率及更少的副反应是我们的目标,从目前国内外的研究结果来看,哪一种方式是CD患者痉挛肌选择的最佳方式尚无定论,当前国内、外有关CD选择方式的资料绝大多数小型的、描述性的,由前瞻性大型多中心临床随机对照试验(RCT)获

得的结果较少。近几年有少数研究在影像领域探索CD痉挛肌的选择,更多的研究集中在神经电生理技术上。电生理学在鉴别受累肌和代偿肌、为痉挛性斜颈的诊治、评价提供客观量化依据等方面显示出不错的前景,应进一步在循证医学的基础上客观评价其价值,以期指导临床局部注射肉毒毒素时肌肉的选择、确定注射的剂量、疗效及注射时间间隔的判断。

参考文献

- [1] Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007,13(7):411—416.
- [2] Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries[J]. *J Neurol*, 2000,247(10):787—792.
- [3] Lungu C, Tarulli AW, Tarsy D, et al. Quantifying muscle asymmetries in cervical dystonia with electrical impedance: a preliminary assessment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011,122(5):1027—1031.
- [4] Comella CL. The treatment of cervical dystonia with botulinum toxins[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2008,115(4):579—583.
- [5] Nijmeijer SW, Koelman JH, Kamphuis DJ, et al. Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin—a systematic review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012,18(6):731—736.
- [6] 马凌燕, 万新华. 痉挛性斜颈及其诊疗[J]. *协和医学杂志*, 2012,3(3):332—336.
- [7] Dressler D. Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy[J]. *Eur J Neurol*, 2000,7(6):713—718.
- [8] Abbruzzese G, Berardelli A. Further progress in understanding the pathophysiology of primary dystonia[J]. *Movement Disorders*, 2011,26(7):1185—1186.
- [9] 马凌燕, 万新华. 原发性肌张力障碍分子遗传学研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013,13(7):561—567.
- [10] Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia[J]. *Annals of Neurology*, 2012,71(4):458—469.
- [11] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2008,70(19):1691—1698.
- [12] Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis[J]. *The Lancet*, 1986,328(8501):245—247.
- [13] 万新华. 肌张力障碍诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008,41:570—573.
- [14] 王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009(3):216—220.
- [15] Odergren T, Tollbäck A, Borg J. Electromyographic single motor unit potentials after repeated botulinum toxin treatments in cervical dystonia[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1994,93(5):325—329.
- [16] Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004,75(7):951—957.
- [17] Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005,1.
- [18] Benecke R, Dressler D. Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia[J]. *Disability & Rehabilitation*, 2007,29(23):1769—1777.
- [19] Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, et al. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications[J]. *European Journal of Neurology*, 2006,13(s4):20—26.
- [20] Brans JW, De Boer IP, Aramideh M, et al. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance[J]. *Journal of Neurology*, 1995,242(8):529—534.
- [21] Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia[J]. *Neurology*, 1997,49(3):701—707.
- [22] Zuber M, Sebal M, Bathien N, et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: Frequency and significance[J]. *Neurology*, 1993,43(9):1715.
- [23] Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin[J]. *Movement Disorders*, 2004,19(S8):S109—S115.
- [24] Brans JW, Aramideh M, Koelman JH, et al. Electromyography in cervical dystonia changes after botulinum and trihexyphenidyl[J]. *Neurology*, 1998,51(3):815—819.
- [25] Van Gerpen JA, Matsumoto JY, Ahlskog JE, et al. Utility of an EMG mapping study in treating cervical dystonia[J]. *Muscle & Nerve*, 2000,23(11):1752—1756.
- [26] Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, et al. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: Increased magnitude of benefit with electromyographic assistance[J]. *Neurology*, 1992,42(4):878.
- [27] Lee LH, Chang WN, Chang CS. The finding and evaluation of botulinum toxin in spasmodic torticollis[J]. *The Lancet*, 1986,328(8501):245—247.

- tion of EMG-guided BOTOX injection in cervical dystonia [J]. Acta Neurologica Taiwanica, 2004,13:71—76.
- [28] Cordivari C, Misra VP, Vincent A, et al. Secondary nonresponsiveness to botulinum toxin A in cervical dystonia: The role of electromyogram-guided injections, botulinum toxin A antibody assay, and the extensor digitorum brevis test[J]. Movement Disorders, 2006,21(10):1737—1741.
- [29] Nijmeijer SW, Koelman JH, Standaar TS, et al. Cervical dystonia: improved treatment response to botulinum toxin after referral to a tertiary centre and the use of polymyography[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2013,19(5): 533—538.
- [30] Tijssen MA, Marsden JF, Brown P. Frequency analysis of EMG activity in patients with idiopathic torticollis[J]. Brain, 2000,123(4):677—686.
- [31] Tijssen MA, Münchau A, Marsden JF, et al. Descending control of muscles in patients with cervical dystonia[J]. Movement Disorders, 2002,17(3):493—500.
- [32] Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B. Quantitative electromyography-guided botulinum toxin treatment of cervical dystonia [J]. Clinical Neuropharmacology, 1997,20(1):42—48.
- [33] Werdelin L, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, et al. The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: A randomised, controlled and blinded study[J]. Clinical Neurophysiology, 2011,122(11): 2305—2309.
- [34] 杨坚, 张颖. 表面肌电图在神经肌肉病损功能评估中的应用[J]. 中国临床康复, 2004,8(22):4580—4581.
- [35] 郁正红, 李建华. A 型肉毒毒素用于治疗旋转型痉挛性斜颈的表面肌电分析[J]. 中国康复医学杂志, 2014,29(4): 343—347.
- [36] Brans JW, de Boer IP, Aramideh M, et al. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance[J]. J Neurol, 1995,242(8):529—534.
- [37] Münchau A, Bahlke G, Allen PJ, et al. Polymyography combined with time-locked video recording (video EMG) for presurgical assessment of patients with cervical dystonia [J]. European Neurology, 2001,45(4):222—228.
- [38] 孙涛, 韩善清, 汪家旺. PET/CT 成像原理, 优势及临床应用 [J]. 中国医学物理学杂志, 2010(1):1581—1582.
- [39] Sung DH, Choi JY, Kim DH, et al. Localization of dystonic muscles with 18F-FDG PET/CT in idiopathic cervical dystonia[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2007,48(11): 1790—1795.
- [40] Lee IH, Yoon YC, Sung DH, et al. Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection in patients with idiopathic cervical dystonia[J]. American Journal of Roentgenology, 2009,192(4):996—1001.
- [41] Hong JS, Sathe GG, Niyonkuru C, et al. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia[J]. Muscle & Nerve, 2012,46 (4):535—539.

• 综述 •

经皮穴位电刺激在慢性病中的临床应用研究进展*

晁敏¹ 梁丰¹ 王尊¹ 王磊¹ 王旭东^{1,2}

慢性非传染性疾病(简称慢性病)严重影响人类生命健康与生存质量,如何有效地治疗慢性病,提高其生存质量已成为慢性病康复的研究热点^[1—2]。经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)是一种将物

理医学的经皮电神经刺激疗法(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)与中国传统医学的针灸穴位相结合,通过穴位表面皮肤将特定的电流输入人体以治疗疾病及改善功能水平的新型物理治疗方法,对慢性病患者的康复有

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.06.023

*基金项目:国家中医药管理局中医药标准化项目(ZYYS-2011-009);全国高校博士点基金项目(20123237120008);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(SJLX_0423)

1 南京中医药大学,南京,210029; 2 通讯作者

作者简介:晁敏,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-04-25