

肉毒毒素注射治疗脊髓损伤出口梗阻型便秘的临床研究*

冼庆林¹ 刘晓艳² 杨幸华² 刘忠义³ 林倩敏¹ 沈建生⁴
刘秋玲⁴ 黄宝芸² 成慧慧² 陈燕颜² 肖喜辉²

摘要

目的:研究肉毒毒素注射对脊髓损伤所致的出口梗阻型便秘的治疗效果。

方法:对脊髓损伤后慢性便秘经系统肠道功能康复训练无效的86例患者,应用结肠传输试验、肛肠动力学检查等明确诊断为出口梗阻型并肛管压力过高的便秘患者25例,选择在肛门的1、5、7、11共4点将肉毒毒素注入肛门直肠环内,肉毒毒素用量32—48U;注射后1个月、3个月分别观察排便情况,注射后1个月复查肛肠动力学指标变化,分析其疗效。

结果:25例患者的排便频率由注射前 1.72 ± 0.24 次/周增加到第1个月的 4.00 ± 0.25 次/周($P<0.01$)、第3个月的 3.36 ± 0.25 次/周($P<0.01$);每次排便耗时由注射前 29.60 ± 1.83 min减少到第1个月的 15.52 ± 1.29 min($P<0.01$)、第3个月的 21.20 ± 1.77 min($P<0.01$),需要栓剂及手掏大便等辅助排便方式的病例减少;肛管最大收缩压由注射前的 171.34 ± 27.09 mmHg降至第1个月的 112.09 ± 31.09 mmHg($P<0.01$);直肠-肛管弛缓反射异常例数由24例减为13例($P<0.01$),球囊迫出成功例数由3例增至16例($P<0.01$)。

结论:肉毒毒素肛门直肠环注射对脊髓损伤出口梗阻型便秘是一个简便有效的治疗方法。

关键词 脊髓损伤;神经源性肠道;出口梗阻型排便障碍;肉毒毒素

中图分类号:R651, R256.35 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2017)-02-0195-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一个严重影响机体功能的疾病,其所致的运动、感觉和排尿等功能障碍受到人们的普遍重视。与之相比,SCI后肠道功能障碍或称神经源性肠道(neurogenic bowel dysfunction, NBD)并没有得到足够重视,其所致的排便障碍的处理目前仍然是一个极为棘手的临床问题。我院收治的大部分SCI康复期患者即使入院经过长时间的肠道功能康复治疗,包括饮食管理、肠道管理、排便训练、口服或外用药物(胃肠促动药、泻药、直肠栓剂等)、灌肠、手指肛门刺激等,仍会出现严重便秘,粪便仍停留在肛门内,需要用手掏大便才能排出。体查发现这些患者肛门异常痉挛,以至直肠指诊插入困难。肉毒毒素(Botulinum toxins, BTX)是神经肌肉接头阻断剂,具有明确的抗痉挛的作用,可能是一个简单有效的治疗SCI便秘的方法。Hallan等^[1]在1988年报道,使用BTX治疗盆底失弛缓综合征所致的便秘收到良好效果,但未见用于SCI所致的肛门痉挛的便秘报道。因此本研究正式开展前,先试探性地对经临床观察和客观检查明确存在肛门痉挛的SCI便秘患者,肛门注

射BTX。预实验时剂量上先试用20U,肛门松弛不明显,疗效不大。经多次试验,结果应用35—50U疗效最佳。经过预实验后正式开展本研究。本文对我院收治的SCI患者,应用结肠传输试验、肛门直肠测压等检查确诊为出口梗阻型排便障碍(outlet obstructed constipation, OOC)患者,采取肉毒毒素肛门直肠环注射术,对此类型的排便障碍,收到了良好的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

自2013年3月—2016年3月我院收治的SCI患者。入选标准:①经外伤史、临床表现及CT、MRI诊断为完全性SCI且损伤平面为颈、胸、腰段;②年龄16—65岁,病程9个月—5年;③SCI分型分级标准:采用美国脊柱损伤协会(ASIA)2011年修订标准^[2],评为A级的人选;④存在慢性便秘的临床表现并符合Rome II标准^[3];⑤已接受系统和规范的肠道功能康复训练和药物治疗2个月以上便秘无改善者。排除标准:

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.02.014

*基金项目:广东省医学科学基金资助项目(A2013482)

1 广东省工伤康复医院颅脑损伤康复科,广州市白云区启德路68号,510440; 2 广东省工伤康复医院脊髓损伤康复科; 3 广东省工伤康复医院放射科; 4 广东省工伤康复医院外科

作者简介:冼庆林,男,副主任医师;收稿日期:2016-05-17

①病程<9个月,或者未经系统肠道功能康复训练者;②根据ASIA 2011年修订的标准,评为B、C、D级的患者,或者脊髓损伤平面为骶段、圆锥或马尾,即损害涉及低位排便中枢或排便神经者;③合并颅脑、腹腔脏器复合损伤,生命体征不稳定或有意识障碍者;④伴有严重心、肺、脑等重要脏器疾患,以及合并水电解质、酸碱平衡紊乱者;⑤既往有严重胃肠道疾患,有严重痔、肛裂、直肠息肉、脱肛及其他影响直肠肛门功能的疾患;⑥既往有肛门直肠外伤手术史等。

1.2 SCI出口梗阻型排便障碍患者的诊断流程和方法

1.2.1 记录“排便日记表”:为了详细准确了解SCI患者排便情况,根据SCI患者排便困难的特点,参考“国际脊髓损伤肠功能基础数据集”^[4]和出口梗阻综合征便秘评估量表^[5]的条目,编写了一个“SCI患者排便日记表”,该表主要包括的条目有:排便次数、每次排便耗时(从开始排便至排完所需的时间)、大便性状、排便是否需要辅助及辅助方式(泻剂、栓剂、灌肠、掏挖大便、刺激肛周等)、排便成功率、有无大便失禁等,此表在医生指导下由患者填记,共记录1周,由医生归纳统计患者排便情况的数据。

1.2.2 结肠传输试验(gastrointestinal transit test, GITT):经过排便日记初筛,对有排便障碍的患者,进行结肠传输试验,或称胃肠通过时间测定。GITT是一项比较公认的判断便秘是胃肠传输延缓或出口梗阻的检查项目^[6-7]。具体方法是:检查时吞服内装不透X线的标志物胶囊1个(内含20条钡条,由北京军事医学研究所提供,钡条长10mm,直径1mm,重量为25mg),服后24h、48h、72h分别摄腹部平片共3张,并记录标志物的分布情况和排出粒数。分别计算24、48、72h钡条排出率。如果72h残留钡条在4条以上(即排出率<80%),则可判定为GITT异常,并根据72h钡条残留分布位置,区分出是胃肠传输延缓型或出口梗阻型排便障碍。

传输指数(transit index, TI)=72h乙状结肠直肠残留钡条数/全肠道残留钡条数。

当TI越大(>0.5),说明标志物越靠近乙状结肠直肠,越符合出口梗阻型排便障碍;反之,当TI越小(<0.5),说明标志物越靠近结肠近端残留,越符合胃肠传输延缓型排便障碍。结果86例诊断为OOC共34例,此34例患者进入下面的检查和治疗。

1.2.3 肛肠动力学检测(anorectal manometry, ARM):经过GITT检测,明确为OOC患者,还要进一步明确是否存在肛管压力过高的情况。ARM可以量化地测量和记录直肠、肛管、盆底在静息、排便、排便等不同状态下的力学改变,在肛肠疾病的诊断和研究中得到广泛应用^[8-9]。本研究对上述经GITT明确为OOC的34例SCI行ARM检测:采用加拿大Laborie公司生产的Laborie肛肠动力检测系统进行测定。Laborie肛肠动力检测系统可以检测到的主要有13个,本研究

主要选取下列几个指标进行分析:①直肠静息压:静息状态下距肛门6cm(直肠)的压力。参考值<20mmHg。②肛管静息压:静息状态下距肛门2cm(肛管)的压力。主要反映肛管内括约肌张力。参考值30—60 mmHg。③肛管用力收缩压:尽最大力量收缩肛门时肛管的压力。主要反映肛门外括约肌张力。参考值:女95—140mmHg,男100—150 mmHg。④直肠-肛管弛缓反射:模拟排便时,直肠压力曲线上相,肛管压力曲线下降相,形成压力梯度,为正常。主要反映肛门外括约肌和耻骨直肠肌的协调性。⑤球囊逼出试验:将直肠导管的球囊充温水50ml后,能像正常排便一样使劲逼出球囊,为正常。结果34例OOC患者中有25例合并肛管压力过高,为本实验纳入肉毒素注射治疗的病例。

1.3 肉毒素注射治疗

1.3.1 注射病例入选的条件:①经GITT检查明确为OOC类型;ARM检测肛管最大收缩压超过正常值,以及肛管反常收缩;②如有可疑的肛肠器质性疾病,如痔、肛裂、直肠息肉、脱肛及其他影响直肠肛门功能的其他疾患,应行结肠镜、排便造影和钡灌肠等检查排除;③同意应用BTX注射,签订知情同意书。经过上述筛选,最后共给予符合上述条件的25例患者行BTX注射治疗:男18例,女7例;年龄21—62岁,平均34.2岁;病程11个月—5年,平均病程3.1±1.6年。其中颈段损伤9例、胸段损伤5例、腰段损伤11例。颈段损伤9例:分别是C4:1例,C5:3例,C6:2例,C7:3例;胸段损伤5例,分别是T3:1例,T7:1例,T10:1例,T11:2例;腰段损伤11例,L1:3例,L2:1例,L3:4例,L4:2例,L5:1例。损伤平面为骶段、圆锥或马尾,不纳入观察对象。

1.3.2 注射操作方法:①术前准备:术前排空大便,不能自行排空则应用辅助方法清理大便,不必麻醉,如精神紧张则应用安定10mg静注以镇定;②体位:取左侧卧位,左膝稍屈曲,右腿拉向前方充分暴露肛门,或取截石位;③消毒:注射前先用碘伏充分消毒肛周皮肤、肛门和直肠内表面的黏膜;④注射定位:术者食指进入肛门后,指腹继续前进,大约进入2cm左右感觉越过一道隆起的并且呈高张力的肌环进入直肠壶腹,该环即为肛管直肠环(由耻骨直肠肌和外括约肌深部组成),此肌环即为BTX注射的靶肌。⑤注射方法:在食指引导下,分别选择肛门的1、5、7、11点位置进针,针尖距肛门边缘0.5cm向肛管直肠环内进入,深度约2.5—4.0cm(视皮下脂肪厚度),针尖确定在肛管直肠环的肌肉内(进针时有较大阻力和紧缩感,如果阻力小有空虚感则可能在软组织内,如果没有把握,则采用B超定位),回抽没有出血,将BTX注射至肛管直肠环内。⑥BTX的用量:本研究使用的BTX是由爱尔兰Allergan公司生产的保妥适(Botox),参考相关文献资料,以及本研究前期预实验的结果,按照患者体重及肛门测压的结果将注射剂量定为32U和48U;当体重≤65kg或者肛

管最大收缩压 $\leq 140\text{mmHg}$ (女)/ $\leq 150\text{mmHg}$ (男)时,注射32U;当体重 $> 65\text{kg}$ 或者肛管最大收缩压 $> 140\text{mmHg}$ (女)/ $> 150\text{mmHg}$ (男),注射48U。即100单位Botox用2.5ml生理盐水稀释,用皮试针管抽取,每点注射8U/0.2ml—12U/0.3ml即共32—48U。上述注射操作均由经验丰富的肛肠科医生操作。BTX治疗后继续给予规范的管理、肠道管理、排便训练以及口服药物等综合康复治疗。

1.4 疗效的观察和不良反应的记录

在BTX注射后1、3个月,分别进行2次,每次1周的临床观察,并记录排便日记;在注射后1个月,复查ARM。同时记录实验过程中出现的不良反应。

1.5 统计学分析

本研究计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,采用SPSS19.0版本统计软件包进行数据分析;治疗前后效果比较,计量资料采用方差分析,计数资料采用配对 χ^2 检验。

2 结果

根据对排便日记表的整理统计,得出BTX注射前后排便频率、每次排便耗时的数据,见表1。治疗后,每周排便次数增加,平均每次排便耗时减少,治疗后第1、3个月较治疗前均有显著性差异($P < 0.01$)。此外,统计注射前后排便辅助方式的病例数变化,以 $> 1/4$ 排便次数需要辅助为异常:应用栓剂(例):注射前25(100%)、1个月9(36%)、3个月12(48%);掏挖大便(例):注射前9(36%)、1个月2(8%)、3个月4(16%)。因此,治疗后排便障碍症状明显改善。

BTX注射前后ARM见表2。从ARM结果可知,治疗前1个月肛管最大收缩压明显下降,与治疗前对比,有显著性意义($P < 0.01$)。

直肠-肛管弛缓异常例数减少,由注射前24例,减为注射后(1个月)13例;球囊压迫成功例数增加,由注射前3例,增加到注射后(1个月)16例。两项指标与治疗前对比,应用配对 χ^2 检验,均有显著性意义($P < 0.01$)。

本研究纳入处理的25例患者中,没有出现过敏反应,注

射部位没有感染、出血等;没有发生肛门过分松弛致大便失禁现象。

3 讨论

3.1 SCI后NBD发生率及危害

SCI是人类致残率最高的疾患之一,脊髓损伤患者最常见的五个问题是:运动功能障碍、大便控制功能障碍、小便控制功能障碍、性功能障碍和疼痛。近年来,国内外对SCI后运动障碍、疼痛、神经源性膀胱的处理等研究较多,并取得一定的进展。与之相比,SCI后NBD并没有得到足够重视,而该问题会对患者的ADL能力和回归社会产生终身影响^[10]。NBD是公认的SCI后严重后遗症,多项研究表明,在SCI稳定以后,NBD可导致患者一系列的问题:独立排便障碍、便秘、腹胀、大便失禁、排便耗时延长、饮食受限、户外活动受限、精神压力乃至影响寿命等^[11]。因此解决SCI后的NBD直接关系到患者的生活质量。

3.2 SCI后NBD处理指南

根据1998年由17个组织组成的美国脊髓损伤协会制定的美国脊髓损伤患者神经原性肠道功能障碍的处理指南,对NBD处理策略主要包括:饮食管理、肠道管理、排便训练、口服或外用药物(胃肠促动药、泻药、直肠栓剂等)、灌肠、手指肛门刺激、生物反馈治疗、电刺激治疗、手术等。这些传统治疗方法疗效不理想,没有根据排便障碍类型针对性处理,可造成诸多并发症^[12]。

3.3 BTX的作用机制及在胃肠道疾病的应用

BTX是一种肉毒杆菌产生的细菌外毒素,是已知最强的生物毒素之一,通过阻断神经肌肉接头处的突触前膜乙酰胆碱释放,导致化学去神经作用致使局部肌肉麻痹。除了强烈阻滞骨骼肌神经外,BTX也能抑制平滑肌的收缩。BTX-A已被广泛应用于多种疾病的治疗。在消化道疾病方面,也逐渐应用于贲门失弛缓症^[13-14]、胃排空障碍^[15]、肛裂^[16]、功能性肛门直肠痛等^[17]。

BTX在治疗便秘方面进行了一系列的临床研究,特别在出口梗阻型便秘方面取得了一定的经验。Hallan等^[1]在1988年率先使用BTX注入肛门括约肌复合体,治疗7例由于肛门痉挛致盆底失弛缓综合征的患者。结果7例患者均有不同程度的肛管最大收缩压降低,肛管直肠角增大,便秘症状评分改善。随后,Maria等^[18]治疗4例耻骨直肠肌综合征便秘、Cadeddu等^[19]治疗18例帕金森病出口梗阻型便秘、Hompe等^[20]治疗56例盆底失弛缓综合征便秘等,均获得较好疗效。

3.4 本研究的首创性及疗效、不良反应等分析

上述列举的文献报道,BTX注射都是用于帕金森病、盆底失弛缓综合征等所致的出口梗阻型便秘,但用于治疗SCI所致的出口梗阻型便秘至今未见报道。肛门直肠环,是肛门

表1 BTX注射前后排便频率、
平均每次排便耗时变化表 ($\bar{x} \pm s$)

	例数	注射前	注射后1个月	注射后3个月
排便频率(次/周)	25	1.72 $\pm$ 0.24	4.00 $\pm$ 0.25 ^①	3.36 $\pm$ 0.25 ^①
每次排便耗时(min)	25	29.60 $\pm$ 1.83	15.52 $\pm$ 1.29 ^①	21.20 $\pm$ 1.77 ^①

①与注射前比较 $P < 0.01$

表2 BTX注射前后肛肠压力(ARM)变化 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

	例数	直肠静息压	肛管静息压	肛管最大收缩压
注射前	25	17.96 $\pm$ 8.04	66.60 $\pm$ 12.36	171.34 $\pm$ 27.09
注射后1个月	25	19.70 $\pm$ 7.63	62.68 $\pm$ 14.25	112.09 $\pm$ 31.09 ^①

①与注射前比较 $P < 0.01$

内括约肌、肛门外括约肌、耻骨直肠肌等共同围绕肛管的强大肌环,对肛管起着重要的括约功能。肛门外括约肌、耻骨直肠肌属骨骼肌,发生SCI时,表现为上运动神经元损伤,此部分肌肉也表现为痉挛性瘫痪,因而导致肛门痉挛,类似于失弛缓现象。

本研究首次探索肛管直肠环注射BTX治疗SCI所致的出口梗阻型便秘,以寻求一个有效、简便的治疗方法。本研究结果显示:排便频率由注射前 1.72 ± 0.24 次/周增加到第1个月的 4.00 ± 0.25 次/周、第3个月的 3.36 ± 0.25 次/周;每次排便耗时由注射前 29.60 ± 1.83 分减少到第1个月的 15.52 ± 1.29 分、第3个月的 21.20 ± 1.77 分;需要栓剂及手掏大便等辅助排便方式的病例减少;肛管最大收缩压由注射前的 $171.34\pm 27.09\text{mmHg}$ 降至第1个月的 $112.09\pm 31.09\text{mmHg}$;直肠-肛管弛缓反射异常例数由24例减为13例,球囊压迫成功例数由3例增至16例,即ARM指标改善。

由于BTX的剂量可控,同时去神经支配的作用是可逆的,因此BTX的不良副反应及副作用是极少的。BTX局部注射有关的主要副作用有:短暂的邻近肌肉肌力变弱、部分报道有胃轻瘫、尿潴留、食管溃疡等副作用,它们的出现与否及程度可能与注射部位及用药剂量有关。如果BTX肛管直肠环注射剂量过量,可能出现大便失禁现象。考虑一定的肛门收缩对排便功能是有好处的,所以本研究控制在比较低的剂量范围,因此未出现大便失禁的不良作用。

4 小结

①关于病例选择:首先要严格选择合适病例,一是病史较长,排便障碍突出,经一般治疗及排便训练无效的患者;二是经过GITT和ARM检测,确认为单纯OOC并肛门痉挛、肛管反常收缩的患者。如果可疑有其他肛肠器质性疾病应先进行结肠镜或造影检查排除。②关于剂量:本研究参考相关文献,选择每例注射32—48U,已能改善症状,降低肛管压力,所以按此剂量治疗全部入选病例。但此剂量是否为最合适剂量还需要进一步研究。③关于定位方法:本研究部分病例采取徒手定位,部分病例采取B超定位注射,文献报道认为应用肌电图或者超声等定位方法在提高注射准确性和疗效上无更多优势。此问题还需要进一步探索。④本研究由于各种原因及条件所限,存在一些不足,如经筛选后符合入组病例数较少、伦理原因未设置对照组,因此,在今后的研究中应进一步完善。

综合上述,BTX注射是一种新兴的治疗手段,治疗方法简便、微创,一次注射疗效可维持数月,为SCI所致的出口梗阻型便秘,提供了一个简便有效的治疗方法。

参考文献

[1] RI H, NS W, JM. Treatment of anismus in intractable con-

- stipation with botulinum A toxin[J]. Lancet, 1988,8613:714.
- [2] 李建军, 王方永. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011年修订)[J]. 中国康复理论与实践,2011,17:963—971.
- [3] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain[J]. Gut, 1999,45(Suppl 2): II 43—47.
- [4] 郑樱, 周红俊, 李建军, 等. 国际脊髓损伤肠功能基础数据集[J]. 中国康复理论与实践, 2010,16:208—211.
- [5] Altomare DF, Spazzafumo L, Rinaldi M, et al. Set-up and statistical validation of a new scoring system for obstructed defaecation syndrome[J]. Colorectal Dis,2008,10:84—88.
- [6] 梁志平,杨冬生,李向民.不透X线标志物法对胃排空及胃肠通过时间的测定[J].中国中西医结合影像学杂志,2006,4:193—195.
- [7] 汪志杰, 喻德洪. 结肠运输试验的价值、诊断标准及临床应用[J]. 大肠肛门病外科杂志, 2003,9:79—82.
- [8] 李实忠. 结肠直肠肛管动力学改变及其临床意义[J]. 大肠肛门病外科杂志,2002,8:118—130.
- [9] 丁曙晴. 肛肠动力学检查在盆腔脏器脱垂病情评估中的应用及临床价值[J]. 中国医刊,2014:6—7.
- [10] Krogh K, Perkash I, Stiens SA, et al. International bowel function basic spinal cord injury data set[J]. Spinal Cord, 2009,47:230—234.
- [11] Benevento BT, Sipski ML. Neurogenic bladder, neurogenic bowel, and sexual dysfunction in people with spinal cord injury[J]. Physical Therapy, 2002,82:601—612.
- [12] 徐青, 高飞, 王磊, 等. 脊髓损伤后肠道功能障碍:美国临床实践指南解读[J]. 中国康复理论与实践, 2010,16:83—86.
- [13] Kroupa R, Hep A, Dolina J, et al. Combined treatment of achalasia - botulinum toxin injection followed by pneumatic dilatation: long-term results[J]. Diseases of the Esophagus, 2010,23:100—105.
- [14] Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation[J]. Neurogastroenterology and Motility, 2011,23:139-144, e127—138.
- [15] Arts J, van Gool S, Caenepeel P, et al. Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics,2006,24:661—667.
- [16] Asim M, Lowrie N, Stewart J, et al. Botulinum toxin versus botulinum toxin with low-dose glyceryltrinitrate for healing of chronic anal fissure: a prospective, randomised trial [J]. The New Zealand Medical Journal, 2014,127:80—86.
- [17] Hollingshead JRF, Maeda Y, Brown TJ, et al. Long-term outcome of the use of botulinum toxin injection for functional anal pain[J]. Colorectal Dis, 2011,13:293—296.
- [18] Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, et al. Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome[J]. Diseases of the Colon and Rectum, 2000,43:376—380.
- [19] Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F, et al. Outlet type constipation in Parkinson's disease: results of botulinum toxin treatment[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2005,22:997—1003.
- [20] Hompes R, Harmston C, Wijffels N, et al. Excellent response rate of anismus to botulinum toxin if rectal prolapse misdiagnosed as anismus ('pseudoanismus') is excluded [J]. Colorectal Dis, 2012,14:224—230.