

·临床研究·

肉毒毒素注射治疗神经源性环咽肌功能障碍的 前瞻性临床研究*

温红梅¹ 曾佩珊¹ 唐志明¹ 李超¹ 卫小梅¹ 万桂芳¹ 史静¹ 张耀文¹ 安德连¹ 窦祖林^{1,2}

摘要

目的:探讨超声、球囊联合肌电引导肉毒毒素注射对神经源性环咽肌功能障碍的作用及安全性。

方法:本研究纳入18例经常规吞咽康复治疗无明显改善的神经源性环咽肌功能障碍患者,对其进行超声、球囊联合肌电引导环咽肌肉毒毒素注射,于注射前、末次注射后采用功能性经口摄食量表(functional oral intake scale, FOIS)评估进食功能,采用吞咽造影评估环咽肌开放程度,采用渗漏误吸量表(penetration aspiration scale, PAS)评估渗漏误吸程度,采用高分辨率咽腔测压评估食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)松弛残余压、UES静息压、腭咽收缩压力峰值和下咽收缩压力峰值等。

结果:注射后15例(83.3%)患者的FOIS分级提高,3例患者的FOIS分级无变化。患者注射前、后FOIS分别为1(1, 2)和3(2, 4.25)($P < 0.001$),环咽肌开放程度分别为2(2, 3)和2(1, 2.5)($P < 0.05$),PAS分别为6(5, 6.5)和6(2.5, 6)($P < 0.05$)。注射前、后UES静息压分别为(37.4±14.0)mmHg和(36.2±23.9)mmHg,UES松弛残余压分别为39.9(4.9, 103.9)mmHg和18(4.4, 67.9)mmHg,腭咽收缩压力峰值分别为(116.2±46.0)mmHg和(105.0±65.2)mmHg,下咽收缩压力峰值分别为(46.3±26.9)mmHg和(67.3±44.1)mmHg,上述指标注射前后差异均无显著性意义($P > 0.05$)。患者未出现不良反应。

结论:超声、球囊联合肌电引导环咽肌肉毒毒素注射可有效干预常规治疗无效的神经源性环咽肌功能障碍。

关键词 吞咽障碍;肉毒毒素;环咽肌功能障碍;康复

中图分类号:R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2020)-03-0260-05

Botulinum toxin injection in treatment for neurogenic cricopharyngeal dysfunction: a prospective study/
WEN Hongmei, ZENG Peishan, TANG Zhiming, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,
2020, 35(3): 260—264

Abstract

Objective: To explore the effect and safety of botulinum toxin injection guided by ultrasound, balloon and electromyography on neurogenic cricopharyngeal dysfunction.

Method: Eighteen patients with neurogenic cricopharyngeal dysfunction who failed to improve after traditional swallowing therapy were included in this study. The etiology included stroke, brain tumor, brain injury and multiple cranial neuritis. They received botulinum toxin injection to the cricopharyngeal muscle guided by ultrasound, balloon and electromyography. Prior to and post the injection, patients' ability of eating was evaluated by functional oral intake scale (FOIS). Cricopharyngeal opening and penetration aspiration scale (PAS) were evaluated by videofluoroscopic swallowing study (VFSS). Upper esophageal sphincter (UES) relaxation pressure, UES resting pressure, velopharyngeal peak pressure and tongue base peak pressure were evaluated by high resolution manometry (HRM).

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.03.002

*基金项目:中山大学附属第三医院临床医学研究专项基金项目(YHJH201909)

1 中山大学附属第三医院康复科,广东省广州市,510630; 2 通讯作者

第一作者简介:温红梅,女,主任医师,博士研究生导师; 收稿日期:2019-10-09

Result: After the injection, FOIS was increased in 15 patients (83.3%), while 3 patients did not improve. Prior to and post injection, FOIS was 1(1, 2) and 3(2, 4.25) ($P<0.001$); cricopharyngeal opening was 2(2, 3) and 2(1, 2.5) ($P<0.05$) and PAS was 6(5, 6.5) and 6(2.5, 6) ($P<0.05$). No significant improvement was seen after injection in UES relaxation pressure (37.4 ± 14.0 mmHg and 36.2 ± 23.9 mmHg), UES resting pressure [39.9 (4.9, 103.9) mmHg and 18 (4.4, 67.9) mmHg], velopharyngeal peak pressure (116.2 ± 46.0 mmHg and 105.0 ± 65.2 mmHg) and tongue base peak pressure (46.3 ± 26.9 mmHg and 67.3 ± 44.1 mmHg). None of the patients showed side effects.

Conclusion: Botulinum toxin injection guided by ultrasound, balloon and electromyography can effectively treat neurogenic cricopharyngeal dysfunction that failed the traditional dysphagia rehabilitation with no apparent side effects.

Author's address The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510630

Key word dysphagia; botulinum toxin; cricopharyngeal dysfunction; rehabilitation

环咽肌是食管上括约肌 (upper esophageal sphincter, UES) 的主要组成部分, 正常情况下, 环咽肌在呼吸时处于收缩状态, 阻止气体进入食管, 防止食管内容物向咽喉返流, 而在吞咽过程中反射性放松从而令食团通过^[1]。环咽肌失弛缓 (cricopharyngeal achalasia) 是环咽肌功能障碍 (cricopharyngeal dysfunction, CPD) 的主要表现之一, 指吞咽时环咽肌放松不协调或处于高张力状态, 导致食物难以进入食管入口, 增加了残留、渗漏和误吸的风险。目前临床上对于环咽肌失弛缓常用的治疗方法为球囊扩张、环咽肌切开术、环咽肌肉毒毒素注射等^[2]。环咽肌切开术多用于原发性环咽肌失弛缓患者, 对于神经源性吞咽障碍报道少见。我们在国内率先使用导管球囊扩张治疗 CPD, 其疗效已被临床研究所证实^[3-4]。然而, 我们也发现, 部分患者即使经过长时间的球囊扩张治疗, 吞咽功能亦未能改善。对于常规治疗无效的环咽肌失弛缓患者, 国外采用肉毒毒素注射治疗取得了一定效果。但如何在保证环咽肌准确定位的前提下, 实现肉毒毒素注射的简便操作仍是一大临床难题。本研究旨在将导管球囊的应用扩展到新的领域, 探讨一种新颖的精准定位方法, 即超声、球囊联合肌电引导肉毒毒素注射, 对常规治疗无效的神经源性环咽肌失弛缓的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入组 2018 年 6 月—2019 年 6 月期间在中山大学附属第三医院康复科住院治疗的神经源性环咽肌失弛缓患者 18 例, 其中男性 15 例, 女性 3 例, 年龄 21—

73 岁 (平均年龄 49 ± 18 岁)。本研究通过中山大学附属第三医院医学伦理委员会审查批准 (批件号: 中大附三医伦[2019]02-258-01)。所纳入患者本人或家属注射前签署知情同意书。

纳入标准: ① 吞咽障碍由神经源性疾病引起者; ② 生命体征稳定, 意识清醒; ③ 年龄 18—80 岁; ④ 功能性经口摄食量表 (functional oral intake scale, FOIS)^[5] ≤ 2 ; ⑤ 吞咽造影检查 (videofluoroscopic swallowing study, VFSS) 显示存在环咽肌开放不完全/不开放; ⑥ 经我科常规吞咽障碍康复治疗, 包括球囊扩张治疗至少 2 周吞咽功能无明显改善 (FOIS 不变或下降); ⑦ 无听理解障碍, 治疗配合者; ⑧ 患者本人或家属自愿签署书面知情同意书。

排除标准: ① 吞咽障碍由非神经源性疾病引起者, 如鼻咽癌; ② 患有神经肌肉疾病 (例如重症肌无力, 运动神经元疾病) 者; ③ 注射部位有感染、伤口者; ④ 既往对肉毒毒素过敏者; ⑤ 存在凝血功能障碍者。

1.2 治疗方法

患者先经鼻置入球囊导管至食管, 并向球囊中注入 4—6ml 水, 向上提拉, 于环咽肌处有卡住的感觉时, 固定保持在此位置; 将超声探头置于颈前左侧或右侧, 在超声引导下, 可见胸锁乳突肌、甲状腺、环咽肌和注水球囊, 球囊作为参照物, 正好置于 UES 的下方; 在超声引导下由事先标记侧插入心电图同心针电极, 当电极针穿过前述组织结构, 到达环咽肌处时, 嘱患者吞咽, 可见及听到肌电信号的变化, 确定位置无误后, 注射给药靶肌肉, 见图 1。一般单次注射 A 型肉毒毒素 (保妥适) 50—100U, 稀释浓度为 100U/ml。其中 3 例患者接受 2 次注射, 1 例患者接

受3次注射。见表1。

1.3 评定指标

由同一位对患者信息不知情的研究人员分别评定每个患者的吞咽功能改善情况。

对所有患者于注射前、末次注射后进行FOIS(注射后1—2w)、环咽肌开放程度及PAS^[6](注射后1—7w)、环咽肌松弛残余压(注射后1—7w)评估。

具体评估内容包括以下方面。

①功能性经口摄食量表(FOIS):为主要观察指

患者序号	性别	年龄(岁)	诊断	注射时间	注射部位及剂量(U)
1	男	65	脑卒中	2018/06/20 2018/07/04	右侧50 左侧50
2	男	44	脑卒中	2018/06/21	右侧50
3	男	55	脑卒中	2018/07/18	双侧100(左右各50)
4	男	72	脑卒中	2018/07/18	双侧100
5	男	73	脑卒中	2018/07/19	右侧50
6	男	68	脑卒中	2018/08/03	双侧50(左右各25)
7	男	36	脑肿瘤	2018/08/27	双侧100(左右各50)
8	女	25	脑肿瘤	2018/08/28	双侧100(左右各50)
9	男	66	多发性颅神经炎	2018/08/03	左侧50
10	男	35	脑肿瘤	2018/09/19 2018/11/02	左侧50 左侧50
11	男	47	脑外伤	2018/09/19	左侧50
12	男	47	脑肿瘤	2018/10/15 2018/12/28 2019/02/20	双侧100(左右各50) 双侧100(左右各50) 双侧100(左右各50)
13	女	31	脑肿瘤	2018/10/31	右侧50
14	男	69	脑卒中	2018/10/31	右侧50
15	男	62	脑卒中	2018/12/22 2019/01/03	右侧50 双侧100
16	男	21	脑肿瘤	2019/03/15 2019/06/27	左侧50 左侧100
17	女	29	脑肿瘤	2019/04/11	左侧50
18	男	34	脑卒中	2019/06/19	左侧50

标。用于进行吞咽功能的整体评估。该量表分为7级,分别对应1—7分。具体如下:1分:不能经口进食;2分:依赖管饲进食,最小量的尝试进食食物或液体;3分:依赖管饲进食,经口进食单一质地的食物或液体;4分:完全经口进食单一质地的食物;5分:完全经口进食多种质地的食物,但需要特殊的准备或代偿;6分:完全经口进食不需要特殊的准备,但有特殊的食物限制;7分:完全经口进食没有限制。

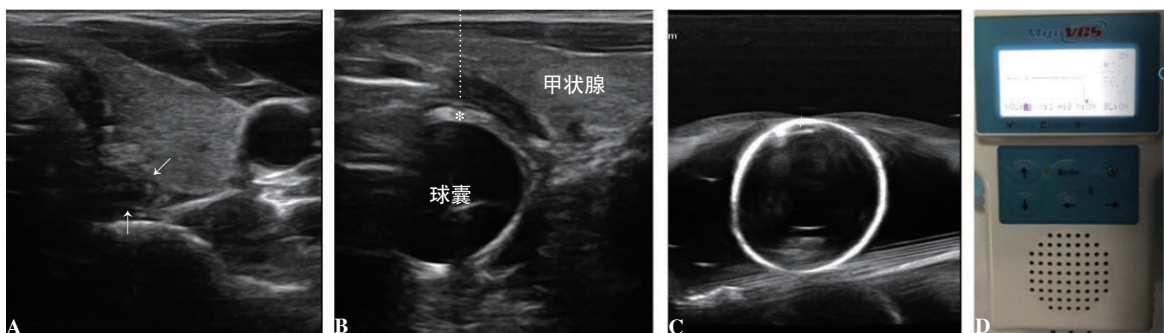
②环咽肌开放程度:通过VFSS(DBA—300型遥控双床胃肠透视X光机,日本Toshiba公司)进行评估,侧位片时,环咽肌开放最大处为咽食管交界处狭窄部分。开放程度按照MBSImp分为4级^[7],分别对应0—3分,即正常开放,部分开放,微弱开放和完全不开放。

③漏误吸评分量表(PAS):通过VFSS进行评估,根据食团进入喉、气道的深度及咳嗽的强度将渗漏、误吸情况分为8个等级,分别对应1—8分。具体如下:1分:食物未进入气道;2分:食物在声带上,并被清除;3分:食物在声带上,未被清除;4分:食物附着在声带,并被清除;5分:食物附着在声带,未被清除;6分:食物在声带下,并被清除;7分:食物在声带下,用力亦不能清除;8分:食物在声带下,无用力清除。

④UES静息压:正常参考值为58—109mmHg,采用高分辨率固态咽腔测压(high resolution manometry, HRM)评估。

⑤松弛残余压:指UES松弛前波峰和UES松弛后波峰之间的一段低平波形,正常参考值为-10—4mmHg,采用HRM评估。

图1 环咽肌在有球囊引导下超声影像及肌电图仪器



超声下环咽肌显示不清晰,箭头所示为环咽肌

球囊引导下可清晰显示环咽肌,*环咽肌,虚线为进针路径

体外注水球囊超声显像

肌电图仪器

⑥腭咽收缩压力峰值:为腭咽最大压力,采用HRM评估。

⑦下咽收缩压力峰值:舌向后挤压导管压迫咽壁时,咽腔出现的高耸、尖形的压力波,采用HRM评估。

1.4 统计学分析

本研究所得数据,采用SPSS 23.0版统计学软件包进行数据分析,各组评估数据经Shapiro-Wilk test进行正态分布检验后,正态分布数据以均数±标准差表示,注射前及末次注射后比较采用配对样本t检验。非正态分布数据以中位数(P₂₅, P₇₅)表示,注射前及末次注射后比较采用Wilcoxon秩和检验, P < 0.05表示差异具有显著性意义。

2 结果

入组患者吞咽障碍的病程为(7.9±6.0)个月,注射后15例(83.3%)患者的FOIS分级提高,提高分值为1—4分,3例患者的FOIS分级无改善,见图2。由于出院或仪器故障,1人未完成VFSS检查,4人未完成HRM检查。本研究中未有患者出现不良反应。

注射前与末次注射后FOIS分别为1(1, 2)和3(2, 4.25) (P < 0.001), 环咽肌开放程度分别为2(2, 3)和2(1, 2.5) (P < 0.05), PAS分别为6(5, 6.5)和6(2.5, 6) (P < 0.05)。注射前后, UES静息压分别为37.4±14.0mmHg和36.2±23.9mmHg, 松弛残余压分别为39.9(4.9, 103.9)mmHg和18(4.4, 67.9)mmHg, 腭咽收缩压力峰值分别为116.2±46.0mmHg和105.0±65.2mmHg, 下咽收缩压力峰值分别为46.3±26.9mmHg和67.3±44.1mmHg, 上述指标注射前后差异无显著性意义(P > 0.05), 见表2—3。

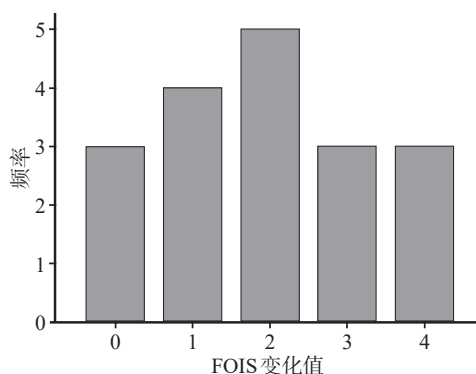
3 讨论

本研究结合我们使用球囊扩张治疗环咽肌失弛缓的经验,开发了球囊的新用途—引导肉毒毒素注

表3 患者注射前、末次注射后UES静息压、腭咽收缩压力峰值、下咽收缩压力峰值比较 (mmHg)

组别	UES静息压	腭咽收缩压力峰值	下咽收缩压力峰值
注射前	37.4±14.0	116.2±46.0	46.3±26.9
末次注射后	36.2±23.9	105.0±65.2	67.3±44.1

图2 患者肉毒毒素末次注射后FOIS分级提高值



射。首先,用球囊定位环咽肌,在环咽肌下方置入球囊导管,在球囊中注入一定容积的水,将球囊向上牵拉,卡在环咽肌部位;其次,用超声定位球囊,球囊在超声下显示非常清楚;最后,用针极肌电图进行电生理定位,电极可检测到环咽肌的自发电活动,以及吞咽时环咽肌松弛和收缩的肌电活动,三种联合引导定位方法取长补短,优势互补,创新性地实现了环咽肌的经皮精准定位,这在国内外均属首次报道。

环咽肌体表定位非常困难,因为环咽肌是呈C型、长度仅为1—2cm的骨骼肌^[8],其前方为环状软骨,且与颈动脉、迷走神经等毗邻,经皮盲法注射风险较大。据文献报道,目前采用的引导注射方法有肌电图引导、超声引导、内镜引导^[9-16],每种方法各有优缺点。肌电图引导需体表定位后经皮插入电极,进针过程中损伤周围组织的机会大,而且定位环咽肌困难;超声引导较难观察到环咽肌的位置;内镜引导则需要在麻醉或镇静下经喉镜进行^[17-18],对身体状况较差的患者很难实施;CT结合球囊引导的方式具有放射性^[19-20],较难实时动态显像,需要放射科等相关科室配合。本研究采用三重引导下经皮注射,不需对患者进行麻醉,注射用时较短,即使身体状况差的患者也能耐受,在康复科即可完成。

关于环咽肌肉毒素注射位点,目前尚无统一的

表2 患者注射前、末次注射后FOIS、环咽肌开放程度、PAS、UES松弛残余压比较 (M, P₂₅, P₇₅)

组别	FOIS	环咽肌开放程度	PAS	UES松弛残余压(mmHg)
注射前	1(1, 2)	2(2, 3)	6(5, 6.5)	39.9(4.9, 103.9)
末次注射后	3(2, 4.25) ^②	2(1, 2.5) ^①	6(2.5, 6) ^①	18(4.4, 67.9)

注:①与注射前比较P < 0.05。②与注射前比较P < 0.001。

标准,各研究中注射位点也并不统一,有1—10点^[2,9-19,21-23]。本研究中采取1点或2点注射,一方面,肉毒毒素在肌肉中具有扩散性,即使单点注射也可发挥作用;另一方面,较少的注射点可减少多位点注射可能造成的损伤和疼痛,并降低药物弥散至其他组织产生不良反应的几率。由于注射位点少,若要取得良好效果,尽量避免不良反应,精准定位是关键因素之一,其次为注射剂量和稀释方法。

据文献^[18]报道,环咽肌肉毒素注射的剂量通常为20U—100U,稀释方法为50—100U/ml,以最大限度地减少毒素弥散至其他部位。我们单次注射剂量为50U,对于环咽肌松弛残余压明显升高的患者采用100U,稀释浓度均为100U/ml,注射药物容积仅为0.5ml或1ml,其目的是在保证药物作用在环咽肌的同时,减少药物弥散至咽缩肌、喉内肌等所引起的吞咽障碍加重、声音嘶哑等不良反应。既往研究中环咽肌肉毒素注射的不良反应包括:注射部位疼痛、咽肌麻痹、构音困难、吞咽障碍加重等,不良反应一般较轻微,与定位及剂量密切相关^[13]。本研究中未有患者出现不良反应,考虑与超声、球囊和肌电图定位准确,注射位置精准,同时配制时采用高浓度低容积稀释方法有关。

采用临床经口摄食评估量表以及客观量化评估手段(VFSS及HRM),可更细致且全面地观察治疗的效果。本研究发现肉毒毒素注射可显著改善患者FOIS,15例患者(83.3%)吞咽功能改善,改善比例高于以往研究结果平均水平(69%)^[2]。进一步量化分析表明,肉毒毒素治疗后环咽肌开放改善,渗漏误吸减少。UES松弛残余压有下降的趋势,但未达到显著性差异,可能与样本量小、变异性大有关。另外,UES静息压并未明显改变,UES静息压可能与咽喉返流有关,提示注射治疗并不增加咽喉返流的风险。环咽肌与咽缩肌紧邻,我们发现,环咽肌注射后,咽缩肌的最大收缩压力峰值并没有下降,提示药物未弥散至咽缩肌,不影响咽缩肌的力量。

本研究存在以下局限性:首先,本研究样本量较少、观察时间较短,如何预测其作用效果及不良反应发生率等有待进行更大样本及更长随访时间的临床研究来阐明。此外,本研究为自身前后对照,或存在患者自身恢复的影响,但入组患者均经过常规治疗

无明显效果,因此自发恢复的可能性很小。在未来的研究中,应采用随机对照盲法研究以明确肉毒毒素对环咽肌弛缓的疗效。

参考文献

- [1] Miller AJ. The neurobiology of swallowing and dysphagia [J]. Dev Disabil Res Rev, 2008, 14(2):77—86.
- [2] Kocdor P, Siegel ER, Tulunay-Ugur OE. Cricopharyngeal dysfunction: A systematic review comparing outcomes of dilatation, botulinum toxin injection, and myotomy[J]. Laryngoscope, 2016, 126(1):135—141.
- [3] Dou Z, Zu Y, Wen H, et al. The effect of different catheter balloon dilatation modes on cricopharyngeal dysfunction in patients with dysphagia[J]. Dysphagia, 2012, 27(4):514—520.
- [4] Wei X, Yu F, Dai M, et al. Change in excitability of cortical projection after modified catheter balloon dilatation therapy in brainstem stroke patients with dysphagia: a prospective controlled study[J]. Dysphagia, 2017, 32(5):645—656.
- [5] Crary M, Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(8):1516—1520.
- [6] Robbins J, Coyle J, Rosenbek J, et al. Differentiation of normal and abnormal airway protection during swallowing using the penetration-aspiration scale[J]. Dysphagia, 1999, 14(4):228—232.
- [7] Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, et al. MBS measurement tool for swallow impairment—MBSImp: establishing a standard[J]. Dysphagia, 2008, 23(4):392—405.
- [8] Hila A, Castell JA, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in the evaluation of dysphagia[J]. J Clin Gastroenterol, 2001, 33(5):355—361.
- [9] Alfonsi E, Restivo DA, Cosentino G, et al. Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia. clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:80.
- [10] Jeong SH, Kim YJ, Kim YJ, et al. Endoscopic botulinum toxin injection for treatment of pharyngeal dysphagia in patients with cricopharyngeal dysfunction[J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(10—11):1201—1205.
- [11] Kang SH, Kim JS, Joo JS, et al. Efficacy of early endoscopic intervention for restoring normal swallowing function in patients with lateral medullary infarction[J]. Toxins (Basel), 2019, 11(3): 144.
- [12] Kim BW, Kim HJ, Hyun JK, et al. Botulinum toxin injection in the treatment of postextubation dysphagia: a case report[J]. Ann Rehabil Med, 2018, 42(2):358—362.
- [13] Restivo DA, Marchese-Ragona R, Patti F, et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple scler

(下转第271页)