

· 论 著 ·

A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的临床疗效分析

焦岩¹, 江恒², 周振华³, 刘国军⁴, 韦红梅⁵, 张富洪^{1△}

(1. 兰州军区乌鲁木齐总医院神经内科, 乌鲁木齐 580000; 2. 中国人民解放军第四五二医院肿瘤科, 成都 610021; 3. 第三军医大学西南医院神经内科, 重庆 400038; 4. 黑龙江省哈尔滨市 65426 部队医院 150321; 5. 新疆军区 69246 部队医院, 乌鲁木齐 580000)

摘要:目的 探讨 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的疗效。方法 将 52 例面肌痉挛患者依据接受 A 型肉毒毒素治疗的次数分为两组:首次治疗组 32 例、长期重复治疗组(连续接受 4 次及 4 次以上 A 型肉毒毒素治疗)20 例。本次注射 A 型肉毒毒素后随访 6 个月,比较两组在起效时间、达峰时间、疗效等级等方面的差别。结果 两组患者注射 A 型肉毒毒素后在起效时间、达峰时间、疗效等级等方面比较均无明显差异。结论 长期重复应用 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛疗效依然显著,在起效时间、疗效等级等方面保持不变。

关键词: A 型肉毒毒素;面肌痉挛;疗效

中图分类号:R746.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)06-0653-03

Clinical effect analysis of type A botulinum toxin injection in hemifacial spasm

JIAO Yan, JIANG Heng, ZHOU Zhen-hua, et al.

(1. Department of Neurology, Wulumuqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Wulumuqi 580000, China; 2. Department of Oncology, 452 Hospital PLA, Chengdu 610021 China; 3. Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 4. Troop 65426 of PLA, Haerbin, Heilongjiang, 150321 China; 5. Troop 69246 of Xinjiang Military Region, Wulumuqi 580000, China)

Abstract: Objective To observe the effectiveness of botulinum toxin (BTX) injection for hemifacial spasm (HFS). **Methods** 52 patients with hemifacial spasm were divided into two groups based on the times of BTX injection: first BTX injection group (32 patients) and long-term repeat BTX injection group (received 4 times BTX injection or more consecutively, 20 patients). Following up for 6 months, time to onset effect, time of peak effect, and grades of effect were compared between the two groups. **Results** There was no difference in the time to onset effect, time of peak effect and grades of effect between the two groups. **Conclusion** The effect of BTX injection in HFS patients is still significant, and the time to onset effect, time of peak effect, grades of effect still remain unchanged.

Key words: botulinum toxin; hemifacial spasm; effect

面肌痉挛是一种好发于 40~50 岁女性的外周性肌张力障碍性疾病,发病率大约为 10/10 万^[1]。临床以一侧面神经支配肌群的渐进性、不随意、无规律、无痛性、阵发性强直或阵挛性收缩为特征。常始于下眼轮匝肌,逐渐波及其他面肌^[2]。面肌痉挛常有损患者形象,加重其心理负担、影响社交。目前微血管减压术是解除局部血管对面神经压迫刺激的治疗方法,可达 80%~90% 的治愈率,但由于存在一定的风险和并发症限制了其广泛应用^[3-4]。A 型肉毒毒素是一种作用于神经肌肉接头处运动神经末梢的锌肽内切酶,它通过特异性切割位于突触前膜上的 SNAP-25(一种介导囊泡与突触前膜的定位、融合的必需蛋白),抑制神经末梢乙酰胆碱(ACh)的释放,而引起肌肉松弛,发挥治疗作用。自 1979 年美国眼科医生 Scott 首次在自愿者身上用 Botox-A(A 型肉毒毒素制剂)治疗斜视获得成功以来,肉毒毒素在神经内科中得到广泛应用。1985 年 Mauriello、Carruthers 等首先应用 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛并取得了显著疗效,逐渐成为面肌痉挛(HFS)首选的治疗方法。由于需要反复注射,A 型肉毒毒素的长期疗效及安全性越来越受关注。为此,本研究对长期重复应用 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的疗效及安全性进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 实验对象 52 例面肌痉挛患者均为本院神经科 2005 年 3 月至 2008 年 12 月门诊确诊并接受 A 型肉毒毒素治疗的患者,其中男 21 例,女 31 例,年龄 28~83 岁,平均(50.6±12.9)岁;病程 2 个月至 20 年,平均(4.6±4.1)年,左侧患者 29 例,右侧患者 23 例;均为单侧发病,均接受严密的病史询问及体格检查以排除继发性面肌痉挛。均尝试过药物、针灸、理疗等一种或多种方法治疗后,效果不佳而放弃。纳入标准:有较长的一侧面肌不自主痉挛病史,符合《实用神经病学》的诊断标准。排除标准:其他面部的运动障碍,如眼睑痉挛、口-下颌综合征、面肌抽搐、肌纤维维持搐、精神心理性疾病等。

1.2 方法

1.2.1 病史采集 所有患者均需完成以下内容病史调查表。(1)一般情况:性别、年龄、民族、籍贯、住址、联系方式、就诊日期等。(2)面肌痉挛病史:发病年龄、患侧、起病的部位、病情演变过程、加重诱发或缓解因素、痉挛程度、伴发症状、既往相关病史、治疗史等。(3)接受肉毒毒素治疗史:首次肉毒毒素治疗的时间、疗效、疗效维持时间、治疗时间间隔、治疗次数、不良反应等。

△ 通讯作者,电话:13999875326;E-mail:zhangfuhong@sina.com。

表 1 两组患者起效时间及疗效达峰时间的比较(n)

组别	起效时间(d)					疗效达峰时间(d)				
	≤1	2	3	4	≥5	≤5	6~8	9~11	12~15	≥16
首次治疗组	2	6	16	5	3	3	11	10	6	2
重复治疗组	0	6	9	4	1	1	8	6	4	1

1.2.2 分组方法 依据患者接受肉毒毒素治疗的次数,分为首次治疗组 32 例及长期重复治疗组 20 例(接受 A 型肉毒毒素治疗超过 4 次者)。各组在年龄、男女比例及左右侧分布上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.3 痉挛程度评分标准 面肌痉挛强度评价参照 Cohen 分级^[5]。0 级:无痉挛;I 级:外部刺激引起轻度痉挛;II 级:轻度,可见颤动,无功能障碍;III 级:中度,明显痉挛,有轻度功能障碍;IV 级:重度,严重痉挛和功能障碍,影响工作和学习。

1.2.4 治疗方法 使用兰州生物制品研究所研制的注射用 A 型肉毒杆菌毒素(BTX-A S201 号),为玻璃瓶装冻干水溶性结晶品,每支含 100 u,置于 $-5\sim-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存。使用时用生理盐水稀释至 25 u/mL 的浓度。根据痉挛部位和程度用 1 mL 注射器 4 号针对痉挛侧眼轮匝肌和口轮匝肌进行多点注射。(1)眼睑注射点位于上、下睑内 1/3 和外 1/3 距睑缘 2~3 mm 处及外眦部颞侧皮下(距外眦 1 cm)眼轮匝肌处 5 点,每点 0.15~0.2 mL,皮下注射。(2)面部注射点位于面部中、下及颊部、口角外部及下颌部;每点 0.2 mL。痉挛较广泛常需加鼻旁肌、额前肌,甚至颈阔肌。通常注射 10 个点,总剂量 50 u。观察 30 min,患者无不适方可离院。有残存痉挛者 1 周后可追加注射 1 次,注射部位及剂量根据受累肌肉选择。

1.2.5 疗效判定标准 Shorr 疗效判定标准:面肌痉挛强度由 II~IV 级降至 0 级为完全缓解;由 III~IV 级降至 I~II 级为明显缓解;由 IV 级降至 III 级为部分缓解。无效:痉挛分级无降低。复发标准:完全缓解患者出现面部任何部位的肉眼可见痉挛;部分缓解患者面肌痉挛程度加强 I 级或 I 级以上。随访本次肉毒毒素治疗后开始起效的时间、达到最佳疗效时间、治疗前后痉挛程度及维持时间、不良反应等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件包进行统计分析:定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较年龄、病程的差异用 t 检验;两组间性别、左右侧分布的差异采用 Pearson Chi-Square 检验;两组间疗效起始时间、疗效达峰时间、疗效等级、疗效维持时间的差异采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组起效和达峰时间比较 A 型肉毒毒素注射后,两组患者起效时间及疗效达峰时间的资料经 Wilcoxon 秩和检验,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 2 首次治疗组治疗前后痉挛程度的变化

时间	n	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗前	32	0	2	7	15	8
治疗后	32	13	15	3	1	0

2.2 两组治疗前后痉挛程度比较 A 型肉毒毒素注射后,两组治疗前的痉挛程度及疗效稳定后的痉挛程度(表 2、3);等级资料经 Wilcoxon 秩和检验,两组分别进行治疗前后比较,差异

有统计学意义($P<0.001$),说明肉毒毒素对首次治疗者、长期重复治疗者均有显著的治疗效果。

表 3 重复治疗组治疗前后痉挛程度的变化

时间	n	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗前	20	0	3	7	8	2
治疗后	20	9	8	2	1	0

2.3 两组疗效等级的比较 肉毒毒素治疗后,两组疗效等级的资料经 Wilcoxon 秩和检验,两组间比较,差异无统计学意义($P=0.686$),见表 4。

表 4 首次治疗组、重复治疗组疗效的比较

组别	n	完全缓解	明显缓解	部分缓解	无效
首次治疗组	30	12	12	17	1
重复治疗组	18	8	8	9	1

3 讨 论

Botox-A 是厌氧肉毒梭菌在繁殖过程中产生的七型外毒素之一,通过其重链与胆碱能神经末梢的特定受体结合进入细胞内,轻链发挥酶效应,抑制突触前膜乙酰胆碱的释放,从而阻断神经肌肉的传导。在肌肉注射治疗剂量的 Botox-A 后,引起局部的化学性去神经支配作用而致注射肌肉出现一过性麻痹与萎缩。选择合适的肌注剂量,可迅速消除或缓解肌肉痉挛,改善其相关的疼痛、震颤、姿势异常、运动障碍等表现,而不导致明显的肌肉收缩力减弱。能明显提高患者的生活质量,故成为治疗斜视、各种形式的局灶性肌张力障碍、痉挛状态、不明原因肌肉肥大等症状的有效手段。但 Botox-A 作为一种强力、不可逆、可致死的神经毒素,其治疗安全性问题受到人们的普遍关注。

原发性面肌痉挛通常是由于面神经在出脑干处受到颅骨小动脉的搏动性压迫,导致伪突触形成及面神经元的异常兴奋,引起面部肌肉的自主性痉挛^[6]。此外,周围性面瘫、小脑脑桥角附近的肿瘤、颅骨畸形、动静脉畸形、动脉瘤及多发性硬化等引起面神损害可导致继发性面肌痉挛^[7]。两者在性别、左右侧分布及发病年龄均明显相似,但两者在具体的首发部位上有明显的差异:原发性面肌痉挛常首发于眼周肌肉,遂后波及口轮匝肌,严重者累及颈阔肌;而继发性面肌痉挛临床上以上、下面部肌几乎同时受累为特征;表现出两者不同的病因及首先累及面神经的不同部位^[8]。

到目前为止面肌痉挛的治疗方法比较多。(1)可用镇静、安定、抗癫痫等药物,如鲁米那钠、氯硝安定、卡马西平、氯苯氨丁酸等,仅对部分病例有效,且疗效不肯定。(2)外科手术:如微血管减压术、面神经阻滞术、电凝术、面神经切断吻合术、梳理术、经皮穿刺射频温控热凝术等。其中微血管减压术是目前惟一针对病因的治疗方法,并有较好疗效。其他均有较高的复

发生率,且有不同程度的创伤及技术能力的限制,多数患者不易接受。1979 年 Scott 等首次在自愿者身上应用 A 型肉毒毒素治疗斜视获得成功,之后其在神经科的应用逐渐广泛。自 Mauriello 1985 年首先将其用于对面肌痉挛的治疗并取得了显著的疗效,A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛已有 20 多年的历史,它的近期疗效及安全性已肯定。以往报道 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的显效率高达 75%~100%,疗效维持时间平均 2.80~3.57 个月^[9-10],与本研究资料报道相一致。由于需要反复注射,近年来 A 型肉毒毒素治疗面肌痉挛的长期疗效及安全性倍受关注。

本研究结果显示:与首次治疗组相比,长期重复治疗者在疗效起始时间,达峰时间、疗效等级差异均无统计学意义($P>0.05$),表明连续重复 A 型肉毒毒素治疗复发的面肌痉挛仍然显著有效,且起效时间,达峰时间、疗效等级均保持不变。无全身严重不良反应,局部不良反应轻微,且短期内可自然恢复。与既往大多数报道一致^[11]。但也有报道重复应用后,疗效减弱,需增加注射剂量及注射位点甚至改变肉毒毒素类型方能维持原疗效,认为与机体产生中和性抗体有关,尽量维持小剂量、重复治疗时间间隔大于 3~4 月是避免抗体产生的有效方法。亦有报道重复应用后 A 型肉毒毒素的疗效可增强,可能是由于:(1)重复注射肉毒毒素的重叠作用;(2)肉毒毒素间接改变中枢神经系统的感觉反馈,抑制运动反射;(3)心理上的安慰作用^[12]。

参考文献:

- [1] Nilsen B, Le KD, Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo Norway[J]. *Neurology*, 2004, 63:1532.
- [2] Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment[J]. *Muscle Nerve*, 1998, 21:1740.
- [3] 丛志强. 面肌痉挛治疗进展[J]. *医师进修杂志*, 2000, 23(12):10.
- [4] 李晨军, 张建设面肌痉挛治疗进展[J]. *西南军医*, 2004, 6(4):41.
- [5] Cohen DA, Savino P, Stem MB, et al. Botulinum injection therapy for blepharospasm; a review and report of 75 patients[J]. *Clin Neuropharmacol*, 1986, 9(5):415429.
- [6] Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements[J]. *QJM*, 2002, 95(8):493.
- [7] Gálvez-Jiménez N, Hanson MR, Desai M. Unusual causes of hemifacial spasm[J]. *Semin Neurol*, 2001, 21(1):75.
- [8] Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy[J]. *Headache*, 2004, 44(1):35.
- [9] 罗蔚锋, 刘春风, 包仕尧, 等. A 型肉毒毒素治疗面、睑肌痉挛临床研究[J]. *苏州医学院学报*, 2000, 20(3):237.
- [10] 罗蔚锋, 刘春风, 包仕尧, 等. 不同稀释度 A 型肉毒毒素治疗痉挛性斜颈的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2004, 17(6):463.
- [11] Defazio G, Abbruzzese G, Giranda P, et al. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(3):418.
- [12] Gordon MF, Barron R. Effectiveness of repeated treatment with botulinum toxin type A across different conditions[J]. *South Med J*, 2006, 99(8):853.

(收稿日期:2009-11-18 修回日期:2009-11-30)

(上接第 652 页)

参考文献:

- [1] 周红杰, 蒋晓江, 李玮, 等. 帕金森患者睡眠障碍临床特点及相关因素分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10):1163.
- [2] Winge K, Skau AM, Stimpel H, et al. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Neurourol Urodyn*, 2006, 25(2):116.
- [3] Krygowska-Wais A, Weglarz W, Szczudlik ZD. Micturition disturbances in Parkinson's disease: clinical and urodynamic evaluation[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2002, 36(1):25.
- [4] Murnaghan GF. Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism[J]. *Br J Urol*, 1961, 33:251.
- [5] Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Auton Neurosci*, 2001, 92(1-2):76.
- [6] Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003, 61(2B):359.
- [7] Lemack GE, Dewey RB Jr, Rochrbom CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease[J]. *Urology*, 2000, 56(2):250.
- [8] Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(4):429.
- [9] Winge K, Friberg L, Werdelin L, et al. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(11):842.
- [10] Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamics and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(5):507.

(收稿日期:2009-08-14 修回日期:2009-09-10)