

肉毒毒素在康复医学中的应用

袁志红 张长杰*

[关键词] 肉毒毒素;康复;痉挛

中图分类号:R49 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)09-0709-02

[本文著录格式] 袁志红,张长杰.肉毒毒素在康复医学中的应用[J].中国康复理论与实践,2005,11(9):709-710.

肉毒毒素(botulinum toxins, BTXs)是从肉毒杆菌属中获得的嗜神经毒素。依其毒性和抗原性的不同,分为 A~G 7 型。其中毒力最强的是 A 型肉毒杆菌毒素(BTXA),它是最早被提纯为结晶,生产工艺最成熟,最早应用于实验研究,也是目前临床最常用的。现就其作用机制、在康复医学中的应用和应用要点综述如下。

1 作用机制

各型毒素的结构和相对分子质量相仿,都是由二硫键连接重链和轻链组。轻链是毒素的活性部分,实质为锌肽链内切酶;重链具有受体结合位点,能促进轻链的运转。其作用过程分 3 个阶段:①结合阶段:重链高度选择性结合于胆碱能神经末梢无髓区域的受体,属于细胞的快速、可逆过程,抗毒素此时可中和其作用;②定位阶段:毒素通过受体介导的细胞吞噬作用进入靶细胞,即离开了抗毒素能接近的部位,又称毒素的内转,是渐进、有限的主动过程;③麻痹阶段:轻链进入细胞浆,作用于细胞内的不同底物,导致突触前钙离子介导的乙酰胆碱释放功能障碍^[1]。它并不影响乙酰胆碱的生成或贮存,而只是当传递介质脱逸进入突触间隙时从突触后调解其作用。它可影响任何含有乙酰胆碱介质的细胞,尤其在神经肌肉接头处作用最强,且一般不能通过血脑屏障。

2 临床应用

2.1 痉挛状态的治疗 BTXA 已经广泛应用于临床治疗痉挛持续状态。它对局部痉挛和不能耐受口服解痉药的患者是一种有效的治疗方法^[2]。它可选择性地使肌肉收缩力减弱,重新建立主动肌与拮抗肌之间的力量平衡,达到减轻症状、调节姿势、提高和改善运动功能的目的。痉挛可由脑瘫、脑卒中后遗症、脑和脊髓外伤、多发性硬化症及神经病变引起。

2.1.1 脑卒中 脑卒中后的肢体肌张力增高或痉挛是瘫痪肢体恢复过程的一个阶段,但高痉挛状态是妨碍肢体功能进一步好转的最大障碍,有的患者甚至停留在高痉挛状态。BTXA 注射可使脑卒中患肢肌张力降低,缓解痉挛,改善 Ashworth 评分,步速、步长、踝关节活动度均能明显改善。如此时配合正确的运动治疗,强化拮抗肌功能,重建伸、屈肌的协调及控制功能,可以较好地提高肢体的活动能力,减轻致残率,促进患者日常生活活动能力恢复的进程,并缩短其住院时间及节省费用。Hilde 经研究指出,注射 BTXA 结合康复训练,使患者 Brunnstrom 分级、Fugl-Meyer 评分较对照组显著提高,但仅在恢复期时提高^[3]。徐霁华对 30 例脑卒中患者进行对照研究,结果显示,注射 BTXA 对上肢痉挛状态有所改善,以注射后 2 个月时疗效最为明显,至少持续 3 个月,与对照组比较,痉挛改善出现的时间早,联合康复训练,疗效更为明显;上肢 Fugl-Meyer 评分表明,注射 BTXA 结合康复训练较单独康复训练运动功能改善更为显著;独立性功能评定(FIM)BTXA 组与对照组无显著性差异,但自理部分有显著性差异,在 2 个月中最明显,疗效

至少持续 3 个月^[4]。

2.1.2 痉挛性脑瘫 Et Etribi 等采用随机对照试验研究 40 例因双侧大脑麻痹引起足马蹄畸形的患儿,结果表明,修订的 Ashworth 分级法(Modified Ashworth scale, MAS)、医师判断评分法(Physician Rating Scale, PRS)在实验组中治疗前后有显著差异,而在对照组中无明显变化;被动 ROM 两组无明显差异,但主动 ROM 实验组较对照组有明显改善^[5]。故应用 BTXA 再配合系统的康复训练可明显缓解痉挛程度,降低肌张力、异常姿势及抑制异常反射运动,降低康复训练的难度。

2.1.3 脑和脊髓外伤引起的痉挛 和其他疾病一样,如果在未发生挛缩前用 BTXA 治疗可以产生较好的效果。可根据损伤的程度和部位选择注射部位,而不需要全身抗痉挛治疗。随着病情恢复,可应用于某些特定的肌肉。脊髓损伤(SCI)后并发膀胱功能障碍大多由骶段或骶段以上的损伤引起,而膀胱的脊髓反射弧完整,多发展为高张力、高反射的痉挛性膀胱,此类患者膀胱逼尿肌与尿道括约肌不协调,出现贮尿与排尿功能双重障碍:一方面残余尿量多、尿路感染常见;另一方面,反射性的膀胱收缩不仅造成频繁的反射性尿失禁,且尿路感染和膀胱内高压引起膀胱-输尿管反流,损害肾功能。使用 BTXA 注射治疗痉挛的外括约肌和平滑肌,可以抑制膀胱过度活动,明显提高膀胱功能,增加膀胱容积,降低残余尿量和排尿压力。2000 年, Schurch 等首次报道将肉毒素直接注射于人类逼尿肌,选择性阻断神经末梢释放乙酰胆碱,抑制逼尿肌反射亢进^[6]。廖利民等将 300 U BTXA 溶解于 15 ml 生理盐水,使用膀胱镜注射针分 30 个点注射于三角区以外的膀胱壁,0.5 ml/点,治疗 31 例因完全性脊髓损伤致逼尿肌反射亢进及神经源性尿失禁患者,治疗前后记录排尿日记、行尿动力学检查,并观察毒副作用,结果治疗后第 3 周,31 例平均尿失禁次数由 14.2 次/d 降至 2.5 次/d,平均导尿量由 124 ml/次增至 495 ml/次;尿动力学结果表明,平均最大膀胱测压容积由 133 ml 增至 475 ml,平均充盈末逼尿肌压力由 62.7 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)降至 17.1 cmH₂O,起效平均时间为 6.8 d(3~14 d),疗效持续时间最长者已超过 15 个月^[7]。

2.1.4 多发性硬化 痉挛是多发性硬化症(MS)常见的临床表现。MS 有很多临床症状,变化多端,故痉挛的治疗常与其他治疗同时进行。局部注射肉毒毒素可以避免全身的副作用。1993 年就有报道,对 2 例 MS 致下肢痉挛的患者利用肉毒毒素治疗,结果证明有效。Hyman 等^[8]在多中心前瞻性研究中,采用随机双盲对照的方法,将安慰剂及不同的 3 种剂量(500 U、1000 U、1500 U)BTXA 注射于髋内收肌,治疗 MS 引起的髋内收肌群痉挛 78 例,结果表明,痉挛频率在各组均降低,但肌张力强度的降低仅出现在治疗组,疗效持续时间 BTXA 组长于对照组,在治疗第 4 周,以 1500 U 组疗效最明显。

2.2 肌张力障碍 肌张力障碍与痉挛状态共同之处是都有肌肉自主的过度收缩,是一组身体骨骼肌的主动肌和拮抗肌不协调,并且间歇或持续收缩造成重复的不自主运动和异常扭转姿势的症状群,也称肌紧张异常。原发性肌张力障碍病因不清,过去药物、手术等治疗效果不明显,是临床治疗的难题。应用

作者单位:410011 湖南长沙市,中南大学湘雅二医院康复科。作者简介:袁志红(1979-),女,江苏泰州市人,硕士生,主要研究方向:骨关节损伤与康复。*通讯作者:张长杰。

BTXA 治疗,因其疗效确切,操作简便易行,毒副作用少,安全性高等特点成为治疗的首选,70% 以上的患者可获得持续 3~6 个月的症状改善,重复注射又能再获缓解;颈肌张力障碍有效率 63%,口下颌肌张力障碍和下肢肌张力障碍有效率达 100%,对 56% 的书写痉挛有效;在治疗的前 20 次内治疗剂量不需增加,注射间隔时间不会缩短。此外,Oddi 氏括约肌痉挛的患者经内镜下注射 BTXA 后,有 55% 以上的患者症状明显缓解,疗效可持续 6 个月。大量临床研究证实,BTXA 治疗眼睑痉挛和眼球震颤疗效肯定,因能减轻患者痛苦、提高生活质量而得到广泛承认,目前 BTXA 已成为治疗眼睑痉挛的主要手段。Hsiung 等对近 10 年来经 BTXA 治疗的患者进行大样本回顾性调查发现,脸痉挛的有效率是 90%,按其作用时间重复使用,在长达 10 年的时间里都有效,不良反应少,患者对该治疗的满意率较高^[9]。近年,国内有关 BTXA 治疗面肌痉挛的报道较多且疗效确切。黄光对 290 例面肌痉挛患者进行回顾性研究,用 BTXA 治疗后起效时间是(5.4±1.8) d,效果持续(18.4±6.1)周,治疗后完全缓解率达 83.8%,明显缓解率达 5.2%;30% 的患者出现暂时的、可逆的副作用,如面肌、眼睑无力,眼睑下垂,流泪和眼干及复视,这些症状 2 周内基本消失^[10]。

3 应用要点

提高每一单位 BTXA 的效用率越来越受到人们关注。具体方法包括:增加稀释液的体积、选用低浓度、肌电图(EMG)引导下注射于靶肌多部位和运动终板处及康复训练等。

3.1 增加稀释液的体积 增加稀释液的体积是最简单而有效的方法。低浓度 BTXA 的作用与高浓度相似,Price 等认为,增加剂量不延长有效期。故选择适当的浓度,既可以延长有效期,又可以降低副作用。目前药物的稀释度没有统一的意见,可将 Dysport 稀释到 50 IU/ml。从理论上讲,使用小剂量的 BTXA 能降低抗原暴露,降低总的药品费用。依据不同的肌肉,确定注射总量,总量不变,两种不同注射容量的 BTXA,倾向使用高容量组,尽管这种区别还没有达到统计学意义^[11]。但过大容量的 BTX 易扩散到邻近的非靶肌,故每一注射部位应限制容量在 1 ml 以内^[12]。

3.2 治疗剂量 治疗剂量应个体化,从小剂量开始,根据受累靶肌的多少和痉挛程度而定。一般为 10~300 IU,与肌肉大小、患者年龄有关。1 次剂量不超过 400~500 IU,单点最大剂最不超过 50 IU。短期内重复注射会促进抗体形成,尤其是大剂量注射时,可限制治疗效果,故为了避免免疫抵抗作用,一般在 3 个月之内不能重复注射,3 个月治疗后效果减弱时可以重复注射,以保持治疗效果。

3.3 注射部位选择 选择注射部位的关键是确定靶肌,并准确地将药物注射入靶肌。定位有几种办法:最简单的是手触摸法,寻找肌腹,分数点注射;一种是在 EMG 引导下定位于肌电活动最多的地方;另一种则需要耐心,寻找出运动终板活动^[13]。在没有这些条件的单位,可以考虑注射到运动终板最多的区域,即运动点。运动点有一定的规律,多位于肌腹,但是也可在其他部位,例如缝匠肌、股薄肌和腓肠肌的运动终板分布在整个肌肉。要注意痉挛肌肉并不都是关键的靶肌肉,因为有些肌肉痉挛是代偿性,要特别注意鉴别。

3.4 康复训练 药物注射后要鼓励患者进行肌肉收缩运动,可以采用电刺激,以促进药物吸收和内化。加强拮抗肌的主动运动训练是增强治疗肌肉痉挛效果的重要措施,包括肌力训练、牵伸训练、步态训练等。牵伸性夹板或矫形器可以增强肌肉痉挛的治疗作用,推拿按摩直接刺激肌肉和神经组织,恢复肌组织弹性,改善骨和关节的活动性和稳定性,降低肌组织张力,恢复肌力平衡。

4 结语

BTX 局部注射已为康复医学提供了更多治疗功能障碍的策略选择,取得了令人鼓舞的成果。但在应用过程中也存在着局限性:注射 BTX 后如何选择康复治疗的方式、强度,如何制定最合适的治疗目标,检测和评价达到治疗目标的标准还值得进一步研究;BTX 仅能对靶肌产生暂时性的局部松弛作用,其最大的弊端是这种松弛不是长久的,每隔几个月须重复注射,故其成本效果和健康相关生命质量尚有待分析;使用 BTX 治疗并不总是成功的,因 BTX 抗体的形成可使 BTX 治疗的失败率高达 7%^[14];反复注射,局部有纤维化和肌萎缩。注射于颈肌者,从股外侧肌做肌肉活检,发现患者组萎缩的 IIb 型纤维较对照组增多,推测这种改变是由于 BTX 远距离作用,引起非治疗肌肉进行性退变性样改变^[15]。故对于肉毒毒素,我们应该采取积极谨慎的态度,科学规范地将其应用于临床康复工作中。

[参考文献]

- [1] Carrnthers A, Kinene K, Carruthers J, et al. Botulinum exotoxin A use in clinical dermatology[J]. Am Acad Dermatol, 1996, 34(5): 788-797.
- [2] Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, et al. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996, 61: 30-35.
- [3] Hilde MF, Willy JD, Beat ES, et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind randomized controlled multicenter trial[J]. Stroke, 1998, 29: 785-792.
- [4] 徐霁华, 谈跃, 敖丽娟. A 型肉毒毒素对偏瘫患者上肢 Brunnstrom 运动恢复阶段的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(10): 613-615.
- [5] El-Etribi MA, Saleh ME, El-Shakankiry HM, et al. The effect of botulinum toxin type A injection on spasticity, range of motion and gait patterns in children with spastic diplegic cerebral palsy: an Egyptian study[J]. International J Rehab Res, 2004, 27(4): 275-281.
- [6] Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients[J]. J Urol, 1996, 155: 1023-1027.
- [7] 廖利民, 李东, 熊宗胜, 等. 经尿道膀胱壁 A 型肉毒毒素注射治疗脊髓损伤患者逼尿肌反射亢进及神经原性尿失禁[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(9): 596-598.
- [8] Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor, spasticity in multiple sclerosis: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled, doseranging study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68: 707-712.
- [9] Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, et al. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period[J]. Mov Disord, 2002, 17(6): 1288-1293.
- [10] 黄光, 汤晓芙, 戚晓昆. 特发性眼睑口下颌痉挛综合征[J]. 海军总医院学报, 2001, 14(1): 11-13.
- [11] Francisco GE, Boake C, Vangghn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques[J]. Am J Phys Med Rehab, 2002, 81(5): 355-363.
- [12] Gerard EF. Botulinum toxin dosing and dilution[J]. Am J Phys Med Rehab, 2004, 8(10): S30-S37.
- [13] Martin K, Childers Phd. The importance of electromyographic guidance and electrical stimulation for injection of Botulinum Toxin[J]. Phys Med Rehab Clin Nor Am, 2003, 14: 781-792.
- [14] Jankovic J, Hallet M. Botulinum toxin in movement disorders[J]. Curr Opin Neurol, 1994, 7(4): 358-366.
- [15] Ansved T, Odergren T, Borg K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia[J]. Neurology, 1997, 48: 1440-1442.

(收稿日期: 2005-06-28)