

肉毒毒素在康复医学学科的临床应用

李 放^{1,2,3}

1 肉毒毒素临床应用的历史和现状

自发现肉毒毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)到将其用于治疗领域的过程已百余年,治疗开端是上世纪70年代Alan Scott用BoNT治疗斜视^[1]。之后数十年内,神经内科、整形科和康复医学科等各科医生,通过不断尝试和验证,逐渐将其治疗范围扩大,涉及疾病或问题包括:肌张力障碍、偏侧面肌痉挛、腋汗症、皱纹、成人肢体痉挛状态、儿童脑瘫痉挛状态、多涎、偏头痛、逼尿肌过度活动等^[1]。这种范围的扩大,是建立在BoNT药理学及疾病病理生理学基础上的。BoNT可以阻滞躯体运动神经和自主神经的乙酰胆碱释放,也可以作用于感觉神经,抑制P物质、谷氨酸等疼痛介质的释放和传递^[1]。极少有药物能像BoNT这样,取得跨多个学科的临床疗效。国内自上世纪90年代起,万新华、胡兴越等率先将BoNT用于眼睑痉挛、偏侧面肌痉挛和颈部肌张力障碍等神经科疾病范畴。稍后,康复医学科医生开始使用BoNT,较先开展且主要的治疗领域,是成人和儿童的痉挛状态。

为提升BoNT相关医疗服务水平,国内康复医学界同仁一直在不懈努力。康复医学科和神经内科同仁合作,已完成一项大型多中心随机对照Ⅲ期研究(及后续开标研究),探讨BoNT(保妥适)治疗上肢痉挛状态的疗效和安全性^[2],并正在进行一项类似的BoNT(衡力)疗效和安全性Ⅲ期研究,这些研究代表了国内康复医学的药物临床研究水平。励建安等于2010年和2015年先后两次组织发表了《肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南》^[3-4],该指南反映了目前专家们的共识。李铁山、窦祖林等出版了多部相关译著和专著^[5-6],为注射技术的提高提供了参考。杨卫新、徐开寿、燕铁斌、廖利民等关于逼尿肌括约肌失协调、儿童脑瘫痉挛状态和逼尿肌过度活动的相关SCI论文^[7-9],代表了目前国内康复医学的BoNT临床研究水平。

2 应用于成人肢体痉挛状态

目前约有54个国家或地区批准BoNT使用于成人肢体痉挛状态,其中主要为上肢痉挛状态。较多循证医学证据显示,BoNT可以改善上肢痉挛状态的被动功能(如易于护理),但在上肢主动功能的改善方面(由患手完成任务),证据不充分或存在矛盾^[10-11]。推测其中的原因可能是:①成人肢体痉挛状态变异大,给予同样的治疗(暴露)因素,未必能收到同样满意的主动功能改善效果;②相当一部分痉挛状态是无需治疗的,随机对照研究往往不能区分临床实际治疗目标(涉及ICF三个层面)和痉挛状态的关系(即痉挛状态和功能不一定有关)。

相对于前瞻性的随机对照研究,目标导向(如易化伸指、行走)的回顾性治疗研究也同样值得重视。因为目标导向因人而异,能充分发挥了医疗的长处。从理论上讲,BoNT可以降低注射肌的被动活动阻力,易化其牵伸和延长,有利于减轻痉挛性共同收缩,易化拮抗肌活动。BoNT易化脑重塑,以及改善感觉传导的作用,得到了功能影像学 and 电生理研究的支持(尚不完善)。因此,推测BoNT可以改善上肢痉挛状态患者主动功能的条件须包括:①拮抗肌存在有意义的随意运动,而暂时被痉挛状态的原动肌掩盖;②以削弱原动肌为

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.001

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市乌鲁木齐中路12号,200040; 2 复旦大学附属华山医院静安分院康复医学科; 3 上海市仁和医院康复医学科

作者简介:李放,男,主任医师; 收稿日期:2015-02-25

代价,而新建立的原动肌-拮抗肌平衡,存在学习-脑重塑-实用的可能性;③原动肌痉挛状态是主动功能障碍的重要原因。

BoNT是局灶和多灶性痉挛状态的优选治疗方式,但在其他治疗方法无效或不能耐受时,也可以考虑在区域性痉挛状态的重点问题上使用BoNT,而这可能会产生一次性BoNT剂量过大的问题。虽然临床研究显示,医疗剂量的BoNT安全性良好且BoNT以局部作用为主,但它仍可以弥散至远隔部位^[12]。超越既往研究剂量或说明书剂量上限的研究在进行中,因此,对于区域性痉挛状态大剂量使用BoNT需格外谨慎。降低稀释浓度和小剂量贴近终板注射有利于减少弥散,而药物改良或许是安全增加剂量的另一条途径。

BoNT注射技术曾是受争议的问题。首先,尽管徒手注射仍较多开展,但应该认识到引导注射技术远较徒手注射可靠,因为即使是注射专家,也不一定保证能注射准腓肠肌这样的大肌肉^[13]。其次,与其争执哪种引导技术更好,不如先分析其各自的优缺点。电刺激适用于瘫痪明显的痉挛肌,因瘫痪肌不易经主动收缩发放肌电而被肌电图识别。电刺激的缺点是难以辨别某些协同肌(如大腿收肌),也无法判断痉挛发放。肌电图是注射信心的来源,听到针尖痉挛声音发放,往往注射后会有不错的疗效。但被动牵伸痉挛肌来发放肌电的方式,容易引起误判(如牵伸屈腕肌时也在牵伸屈指肌)。超声波为形态学引导,优势主要在于识别某些深层部位(如髂腰肌、颈长肌)、腺体和内脏括约肌。超声波引导的短板是无法判断痉挛发放。此外,使用哪种技术(单独技术或复合技术),还要根据医生自己的习惯来决定。

3 应用于康复医学科的其他问题

目前约有61个国家或地区批准BoNT使用于痉挛性脑瘫。在痉挛性脑瘫中,可使用BoNT治疗马蹄足,也可用于痉挛性的屈膝、屈髋和髓内收畸形^[14]。之前的一般共识是2岁以上的儿童可使用BoNT,但由于儿童有生长发育的特殊性,而痉挛状态可能对组织发育产生不可逆的影响(如脑瘫造成的髋发育问题),因此,了解2岁前患儿使用BoNT的必要性和安全性就凸显了临床意义。如开展此项研究,回顾性资料更为实用。

美、英、加等国家批准BoNT使用于逼尿肌过度活动^[15]。在已知膀胱高压及口服M受体拮抗剂无效(或不能耐受)的情况下,应该推荐患者经膀胱镜注射BoNT。降低膀胱压力时是否会造成尿潴留,是值得重视的问题,尤其是对于有反射性排尿能力的患者。

多涎是康复医学科较常见的问题,可见于脑瘫、生长发育迟滞、帕金森病和卒中等,可影响外观、损害口唇皮肤,并可能造成吸入。将BoNT注射于腮腺和下颌下腺,可减少腺体分泌并带来一些益处^[16]。需认识到的是,多涎可能源于吞咽障碍,而非腺体分泌增加,因而评定和改善吞咽问题,应置于更重要的地位。

BoNT可能对带状疱疹神经痛、糖尿病性神经痛和雷诺病伴肢体疼痛有效^[15,17]。这可能是由于BoNT可同时作用于自主神经和疼痛递质。而BoNT对偏瘫肩痛疗效报道不一,可能是出于偏瘫肩痛的病因问题。BoNT较适合用于严重的肩内收内旋痉挛状态伴肩痛。如判断偏瘫肩痛主要源于炎性损伤,应暂不考虑BoNT。

在分娩性臂丛神经损伤患儿存在背阔肌、大圆肌过度共同运动时(我们发现肩胛下肌也有这种情况),BoNT可先于肌肉切断或移位术来平衡肌力^[18]。但需认识到,患儿的畸形或运动功能缺陷并非仅由过度共同运动造成,某些肌肉的软瘫(如前锯肌)更为关键。

BoNT注射也出现在康复医学的其他领域。如抑制瘢痕(可能与BoNT可抑制成纤维细胞中 α 平滑肌肌动蛋白及肌球蛋白-II表达有关)、促进压疮愈合。相信随着康复医学的发展,BoNT会越来越发挥出它应有的影响力,而扩大临床应用的前提是更多地了解疾病本身,及精确评价BoNT的影响。

参考文献

- [1] Jancovic J. Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice & science[M]. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.1—349.

- [2] Wan X, Li F, Li J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botox® (botulinum toxin type a) in Chinese subjects with post-stroke upper limb spasticity[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2012,48(Suppl 1):24—24
- [3] 中国康复医学会. BoNT治疗成人肢体肌痉挛中国指南(2010)[J]. 中国康复医学杂志, 2010,25(6):595—620.
- [4] 中国康复医学会. BoNT治疗成人肢体痉挛状态中国指南(2015)[J]. 中国康复医学杂志, 2015,30(1):81—110.
- [5] 李铁山. BoNT注射指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2009.1—10.
- [6] 窦祖林. 痉挛-BoNT实用注射技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012.1—10.
- [7] Yang WX, Zhu HJ, Chen WG, et al. Treatment of detrusor external sphincter dyssynergia using ultrasound-guided trocar catheter transurethral botulinum toxin A injection in men with spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 24. [Epub ahead of print]
- [8] Chen G, Liao L. Injections of Botulinum Toxin A into the detrusor to treat neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(3):655—662.
- [9] Xu KS, Yan TB, Mai JN. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy[J]. Clin Rehabil, 2009, 23(9):800—811.
- [10] Foley N, Pereira S, Salter K, et al. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013,94:977—989
- [11] Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome[J]. Toxicon, 2013,67:115—128.
- [12] Thomas AM, Simpson DM. Contralateral weakness following botulinum toxin for post-stroke spasticity[J]. Muscle Nerve, 2012,46:443—448.
- [13] Schnitzler A, Roche N, Denormandie P, et al. Manual needle placement: accuracy of botulinum toxin A injections[J]. Muscle Nerve, 2012,46: 531—534.
- [14] Rodda A, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm [J]. Euro J Neurol, 2001, 8 (Suppl 5): 98—108.
- [15] Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review)[J]. Neurology, 2008,70:1707—1714.
- [16] Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins[J]. Toxins (Basel), 2013,5(5):1010—1031.
- [17] Francisco GE, Tan H, Green M. Do botulinum toxins have a role in the management of neuropathic pain?: a focused review[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012,91(10):899—909.
- [18] Gobets D, Beckerman H, De Groot V, et al. Indications and effects of botulinum toxin A for obstetric brachial plexus injury: a systematic literature review[J]. Develop Med Child Neurol, 2010,52:517—528.

第九届ISPRM国际大会初步日程*

第九届国际物理医学与康复医学学会国际大会将于2015年6月19—23日在德国柏林召开。

通过不同的会议环节、研讨会和教育课程,本次大会将呈现并分享物理医学与康复医学领域的最新研究成果。

获取详细日程安排,请点击<http://programm.conventus.de/isprm2015/>

该在线日程也可用作计划工具,并可通过移动设备(智能手机,笔记本电脑等)获取。通过“日程安排”,您可以根据需要及兴趣选择并保存个人日程。

*注:本文原载于2014年12月第18期 ISPRM官方通讯 NEWS & VIEWS